



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출원번호 : 10-2003-0055590  
Application Number

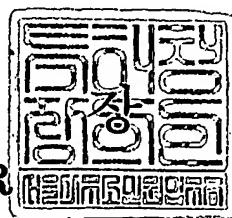
출원년월일 : 2003년 08월 12일  
Date of Application AUG 12, 2003

출원인 : 한국화학연구원  
Applicant(s) KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY

2004년 02월 23일

특허청

COMMISSIONER



## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.08.12
【발명의 명칭】	불소화 비닐 에테르 측쇄기를 갖는 아졸계 살균제 화합물 및 그의 제조방법
【발명의 영문명칭】	ANTIFUNGAL AZOLE COMPOUNDS HAVING FLUOROVINYL ETHER GROUP AS SIDE CHAIN AND PROCESS FOR THE PREPARING SAME
【출원인】	
【명칭】	한국화학연구원
【출원인코드】	3-1998-007765-1
【대리인】	
【성명】	이현실
【대리인코드】	9-1999-000366-5
【포괄위임등록번호】	1999-056334-4
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	1999-017856-2
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김범태
【성명의 영문표기】	KIM, Bum Tae
【주민등록번호】	551230-1006416
【우편번호】	305-761
【주소】	대전광역시 유성구 전민동 464-1 엑스포아파트 102-505호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	민용기
【성명의 영문표기】	MIN, Yong Ki
【주민등록번호】	600722-1402821
【우편번호】	302-280
【주소】	대전광역시 서구 월평동 누리아파트 109-804호
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 이연수  
 【성명의 영문표기】 LEE, Yeon Soo  
 【주민등록번호】 570726-1023322  
 【우편번호】 302-773  
 【주소】 대전광역시 서구 둔산동 한마루아파트 7-302  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 박노균  
 【성명의 영문표기】 PARK, No Kyun  
 【주민등록번호】 610221-1409011  
 【우편번호】 302-162  
 【주소】 대전광역시 서구 도마2동 193 경남아파트 111-302호  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 김우정  
 【성명의 영문표기】 KIM, Woo Jung  
 【주민등록번호】 730106-2249116  
 【우편번호】 769-803  
 【주소】 경상북도 의성군 의성읍 종리1리 810-2  
 【국적】 KR

## 【심사청구】

【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인  
 이현실 (인) 대리인  
 장성구 (인)

## 【수수료】

【기본출원료】	20	면	29,000 원
【가산출원료】	55	면	55,000 원
【우선권주장료】	0	건	0 원
【심사청구료】	3	항	205,000 원
【합계】	289,000 원		
【감면사유】	정부출연연구기관		
【감면후 수수료】	144,500 원		

102000055590

출력 일자: 2004/2/23

【첨부서류】

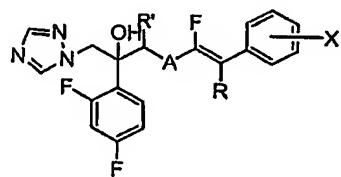
1. 요약서·명세서(도면)\_1통

### 【요약서】

#### 【요약】

본 발명은 항진균제의 용도를 갖는 신규 화합물에 대한 관한 것으로서, 본 발명에 따른 하기 화학식 1의, 불소화비닐에테르 치환기를 가진 아졸계 화합물은 시험관내 및 생체내 항진균활성이 기존의 항진균제에 비하여 우수하며 특히 기존 항진균제의 내성 진균류에 대한 활성이 탁월하고 특히 최근 문제시되고 있는 칸디다 및 아스페길러스 등의 진균에 대한 항진균 효과가 우수한 광범위 활성을 나타내고 있는 장점이 있을 뿐 아니라 항진균제의 가장 큰 문제점으로 지적되고 있는 인간의 CytP450의 3A4 효소에 대한 안전성이 매우 크다는 장점을 가지고 있어 장기 복용에 따른 간독성을 최소화할 수 있는 특징을 가지고 있으며 경구 독성에 있어서도 매우 안전하다.

#### 【화학식 1】



상기 식에서, A는 산소(-O-), 또는 4-(1,2,4-트리아졸-3-일)페닐에테르, 4-(1,2,4-트리아졸-5-온-4-일)페닐에테르, 4-(이미다졸-2-온-3일)페닐에테르, 또는 4-(이미다졸리딘-2-온-3일)페닐에테르를 나타내며, R은 수소 또는 트리플루오르메틸(CF<sub>3</sub>)를 나타내고, R'는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬를 나타내며, X는 수소, 할로겐, C<sub>1-4</sub> 알킬기, 할로알킬, 알콕시, 3,4 디옥시메틸렌고리 등을 나타낸다.

#### 【대표도】

도 1

**【명세서】****【발명의 명칭】**

불소화 비닐 에테르 측쇄기를 갖는 아졸계 살균제 화합물 및 그의 제조방법 {ANTIFUNGAL AZOLE COMPOUNDS HAVING FLUOROVINYL ETHER GROUP AS SIDE CHAIN AND PROCESS FOR THE PREPARING SAME}

**【도면의 간단한 설명】**

도 1은 전신감염 마우스를 이용한 KAF-200207(실시예 40 화합물)의 경구 투여에 의한 생체내(*in vivo*)활성 시험 결과이고,

도 2는 전신감염 마우스를 이용한 KAF-200207(실시예 40 화합물)의 정맥내 투여에 의한 생체내 활성시험 결과이다.

**【발명의 상세한 설명】****【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

3> 본 발명은 불소화 비닐에테르 치환체를 가진 신규의 아졸계 화합물 및 그의 제조 방법에 관한 것으로서, 본 발명의 아졸계 화합물은 진균, 특히 최근 문제시되고 있는 캔디다 및 아스페질러스 등의 진균에 대한 항진균 효과가 우수한 광범위 활성을 나타낼 뿐 아니라 항진균제의 가장 큰 문제점으로 지적되고 있는 인간의 CytP450의 3A4 효소에 대한 안전성이 매우 커 장기

복용에 따른 간독성을 최소화 할 수 있는 특징을 가지고 있으며 경구독성에 있어서도 매우 안전하다.

<4> 오늘날 사람에게 있어서 진균에 대한 감염의 기회가 생체조직의 이식, HIV/AIDS 같은 면역체계의 변화요인에 의해 꾸준히 증가되고 있다. 면역 결핍환자에 있어서 진균의 감염은 심신장애와 사망의 중요한 원인이 되기도 할뿐만 아니라 피부점막질환을 감염시키게된다. 이처럼 생활에 중대한 영향을 미치는 전신성 진균감염증 치료제로 미국식약청(FDA)에 등록된 항진균제는 단지 10품목에 불과하다. 이들 약제는 폴리엔(polyene)계[암포테리신(Amphotericin) B], 피리미딘계[플루사이토신(Flucytosine)], 아졸계[케토코나졸(Ketoconazole), 플루코나졸(Fluconazole), 이트라코나졸(Itraconazole)] 등의 3개 계열로 분류된다. 진균의 감염을 방지하기 위해 암포테리신 B, 플루사이토신과 아졸계 화합물이 예방과 치료용 항진균제로 사용되어 왔다.

<5> 그러나 이러한 약제에 의한 진균의 치료는 약제의 효능, 독성, 항진균 스펙트럼 및 약제내성 진균의 출현으로 장기간 사용하는데 만족할 만한 결과를 얻지 못하였다. 암포테리신 B는 광범위 항진균제이나 신장독성, 저칼륨형증(hypokalaemia), 빈혈 등의 부작용을 나타내어 제한적으로 사용되고 있다. 플루사이토신은 유전인자의 변형 혹은 2차 의약저항성을 갖고 있어 단일 약제로는 사용할 수 없다. 아졸계의 대표적인 진균제로 사용되는 플루코나졸과 이트라코나졸은 동물 임상실험에서 고활성을 나타낸 것이 알려졌다. 플루코나졸은 효모형의 균에서보다 아스페질러스(*Aspergillus*)류의 균주에 대해 활성이 현저히 떨어지고, 장시간 치료제로 사용할 경우 약제내성 균주가 발달하는 단점이 있으며, 경구용 이트라코나졸은 높은 친유성과 물에 대한 용해도가 낮아 체내흡수율이 적은 단점이 있다. 따라서 효능을 증진시키고 독성을 감소시킨 새로운 항진균제의 개발이 절실히 필요하다.

- <6> 또한, 이미다졸과 트리아졸 항진균제는 균류의 막을 형성하는 주요 구성 성분의 하나인 에르고스테롤 생합성 과정에서 시토크롬 P450 산화효소를 억제하는 것으로 알려져 있다. 현재 사용 중에 있는 아졸계 항진균제는 장기복용시 내성균주의 출현, 간독성 유발 등의 부작용이 발생하므로 이러한 부작용을 최소화시킬 수 있는 신규 약제의 개발이 요구되어진다.
- <7> 진균감염의 질병치료를 목적으로 개발된 항진균제 화합물로는 현재 화이자(Pfizer)사의 플루코나졸(영국 특허 제 2,099818호), 미합중국 특허 제 404,216호, 얀센(Janssen)사의 이트라코나졸(Itraconazole)(미합중국 특허 제 4,267,179호, 유럽특허출원공개 EP6711호) 및 화이자사의 보리코나졸(Voriconazole)(유럽특허공개 EP 440,372호, US 5278175호) 등이 있다.
- <8> 본 발명은, 현재 사용 중에 있는 아졸계 항진균제가 플루코나졸 약제 내성 균주의 증가 및 경구투여에 따른 독성의 문제점을 가져, 이를 경감시키기 위한 것으로, 이와 관련된 최근의 연구에서는 측쇄에 메틸기를 도입한 화합물의 합성 및 진균활성에 대해서 공지되어 있다 (논문[Chem. Pharm. Bull. (2000), 48, 1947-1953], 논문[Chem. Pharm. Bull. (2000), 48, 1935-1946], 미국 특허 제 6,153,616 호, 일본 특허공개 JP 2000-169473, JP 2000-063364 및 JP 2000-044547, PCT 국제 공보 WO 98-33778 및 WO 96-31491, 및 미국 특허 제 6,319,933 호 및 제 6,407,129 호 참조).

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- 9> 따라서 본 발명은 플루코나졸 보다 강력한 항진균 활성을 갖고, 플루코나졸 약제 내성 균주에 대한 고활성을 가지면서 인체에 저독성을 나타내는 차세대형 항진균제를 제공하고자 한 것이다.

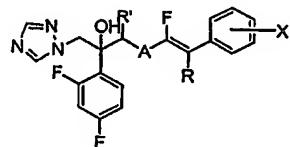
- <10> 특히, 본 발명은 칸디다 알비칸(*Candida albicans*), 토룰롭시스(*Torulopsis*), 크립토코커스(*Cryptococcus*), 아스페질러스(*Aspergillus*), 트리코파이톤(*Trichophyton*) 및 플루코나졸(Fluconazole) 내성을 갖는 칸디다 알비칸을 포함한 폭넓은 범위의 병원균에 대한 항진균 활성과 종래의 항진균제보다 독성을 경감시킨 우수한 신규 아졸계 화합물을 제공하는 것이다.
- <11> 또한 본 발명의 다른 목적은 상기 아졸계 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

### 【발명의 구성 및 작용】

- <12> 본 발명에 따르면, 하기 화학식 1의 불소화 비닐 에테르 치환기를 갖는 신규의 아졸계 화합물을 제공한다:

<13> 화학식 1

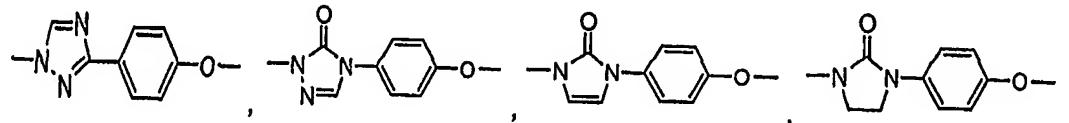
<14>



<15> 상기 식에서,

<16> A는 산소(-O-), 또는 각각 하기 4개의 구조식으로 나타낸 4-(1,2,4-트리아졸-3-일)페닐 에테르, 4-(1,2,4-트리아졸-5-온-4-일)페닐에테르, 4-(이미다졸-2-온-3일)페닐에테르, 또는 4-(이미다졸리딘-2-온-3일)페닐에테르를 나타내며:

<17>



<18> R은 수소 또는 트리플루오르메틸(CF3)을 나타내고,

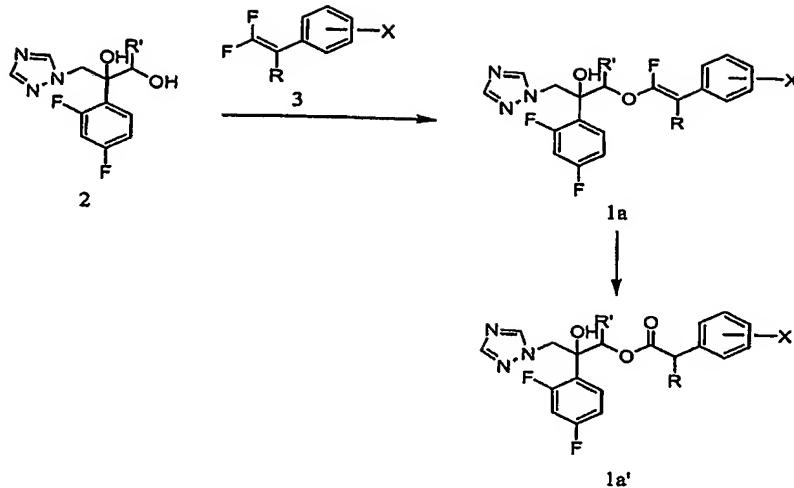
- <19> R'는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬을 나타내며,
- <20> X는 수소; 클로로, 플루오르 등의 할로겐; 메틸, 에틸, 부틸 등의 C<sub>1-4</sub>알킬; 트리플루오르메틸과 같은 할로알킬; 메톡시, 3,4-디옥시메틸렌 등과 같은 알콕시 등을 나타낸다.
- <21> 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물은 입체이성체 또는 기하이성체로 존재할 수 있다. 즉, 화학식 1의 화합물에는 두 개의 비대칭탄소가 있고, 이에 따라 각 탄소 원자는 R 또는 S-체를 취할 수 있다. 바람직하게는 모두가 R체인 경우이다. 이러한 광학이성체는 통상적인 광학분할법으로 분리해낼 수 있다. 화학식 1에서 제공되어지는 광학이성체들은 비대칭 합성에 의해 제공되어질 수 있으며, 이러한 광학이성체는 크로마토그라피와 같은 통상적인 기술로 분리해낼 수 있다. 또한, 화학식 1의 화합물은 하나의 이중결합을 가진다. 이중결합은 E 또는 Z 체의 기하이성체로 존재한다. 이 기하이성체는 크로마토그라피와 같은 통상적인 기술로 분리해낼 수 있다.
- <2> 본 발명은 또한 상기 화학식 1 화합물의 제조방법을 제공한다.
- <3> 예를 들어 상기 화학식 1로 나타내어지는 화합물 중에 A가 산소인 하기 화학식 1a의 화합물은 하기 반응식 1로 나타낸 바와 같은 공정에 의해 제조할 수 있다.

4) 【화학식 1a】



» 상기 식에서, R, R' 및 X는 상술한 바와 같다.

26&gt; 【반응식 1】



27&gt; 상기 식에서, R, R' 및 X는 상술한 바와 같다.

28&gt; 구체적으로, 화학식 2의 화합물인 2-(2,4-디플루오르페닐)-1-

(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2,3-부탄디올과 같은 알칸디올 유도체와 화학식 3의 불소 함유 스티렌(fluorinated styrene)을 다양한 용매 중에서 염기 존재하에 반응시키면 목적하는 화합물 1a을 얻을 수 있다.

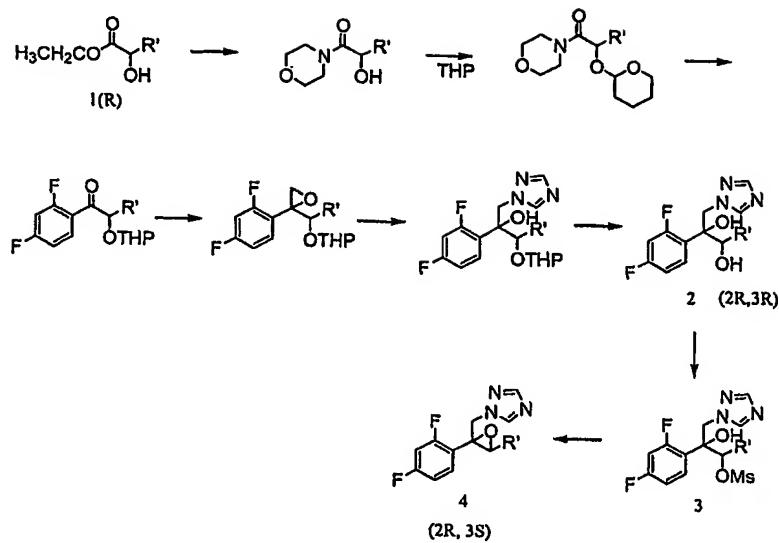
9> 이 반응에서 사용하는 용매로는 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN), 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산(1,4-dioxane), 디에틸 에테르(ether), N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸솔록시드(DMSO) 등이 적당하며, 바람직하기로는 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN), 테트라히드로퓨란(THF), 1,4-디옥산(1,4-dioxane)등의 용매를 사용하는 것이 적당하다.

0> 또한, 상기 반응에 사용하는 염기로는 소디움 히드리드(NaH), 탄산칼륨(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 탄산나트륨(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 소디움 메톡시드(CH<sub>3</sub>ONa) 등의 염류가 적당하다.

1> 상기 반응은 상온에서 용매의 비점 사이의 반응온도가 적당하나, 바람직하기로는 상온에서 70°C 사이의 온도에서, 1시간에서 24시간 반응시키면 가장 바람직하다.

- <32> 상술한 바와 같이, 본 발명의 화합물 1a는 입체이성체 또는 기하이성체들 2가지 이상을 임의의 비율로 포함하는 라세믹 혼합물을 포함한다.
- <33> 상기 화합물 1a는 생성물을 정제하는 과정에서 물과 반응하거나 실리카겔 관 크로마토그라피 등의 정제과정에서 자동적으로 산화반응을 일으켜 에스테르화 반응이 일어나 화합물 1a'를 생성할 수 있다. 따라서 상기 반응식 1에서 제공하는 화합물은 불소화 비닐 에테르 화합물 1a와 그의 에스테르 화합물 1a'를 포함하는 반응생성물을 제공하게 되며, 상기 화학식 1a의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 에스테르 유도체는 살아 있는 동물의 체내에서 화학적, 생물학적(가수분해)과정에 의해서 변형되어지는 모체화합물로서 화합물 1a의 화합물은 화학적, 생물학적 방법에 의해 쉽게 화합물 1a'로 변화될 수 있다. 따라서, 상기 화학식 1a 화합물의 약학적으로 허용가능한 에스테르 화합물 또한 본 발명의 범주 내에 듦다.
- <34> 상기 반응식 1에서 출발물질로 사용된, 상기 화학식 3의 불소화 스티렌은 대한민국 공개 특허공보 1999-015785, 대한민국 공개특허공보 2001-0017960, 대한민국 공개특허공보 2001-0017962 등에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 상기 화학식 2의 화합물은 문헌 [Chem. Pharm. Bull., 39, 2241-2246 (1991)], 문헌[Chem. Pharm. Bull., 41, 1035-1042 (1993)], 문헌[Chem. Pharm. Bull., 43, 441-449 (1993)] 등에 공지된 바와 같이, 예를 들면 하기 반응식 2에 도시한 공정에 의해 제조될 수 있다.

## &lt;35&gt; 【반응식 2】

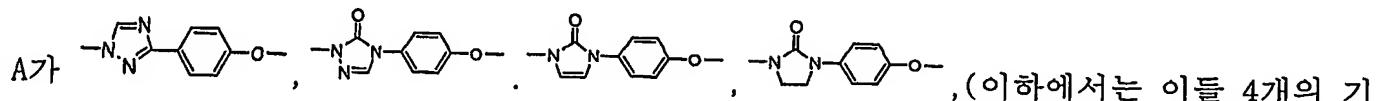


36> 상기 식에서, R'는 상술한 바와 같다

37> 상기 반응식 2에서 생성되는, 화학식 2의 2-(2,4-디플루오르페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2,3-부탄디올과 같은 알칸디올 유도체와 화학식 4의 화합물인 2-(2,4-디플루오르페닐)-3-메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸옥시란은, 키랄 중심을 갖는 화합물로서 에폭시드의 입체선택성에 따라 얻어지는 최종 산물이 다르다. 상기 반응식에서는 R-락테이트를 출발물질로 하는 방법을 나타낸 것이다.

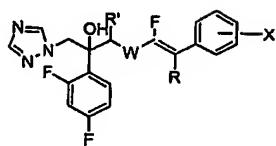
38> 상기 화학식 4의 화합물을 이용하여, 본 발명의 화학식 1의 화합물에서 A가 치환된 페닐 에테르기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 나타내어지는 화합물 중

19>



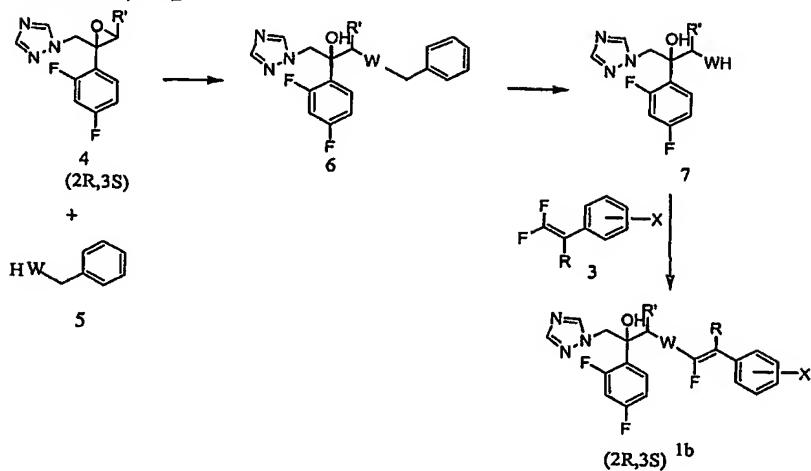
를 W로 나타냄)를 의미하는 하기 화학식 1b의 화합물은 하기 반응식 3에 나타낸 방법에 의해 제조할 수 있다.

40> 【화학식 1b】



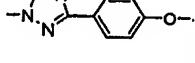
41> 상기 식에서, R, R' 및 X는 상술한 바와 같다.

42> 【반응식 3】

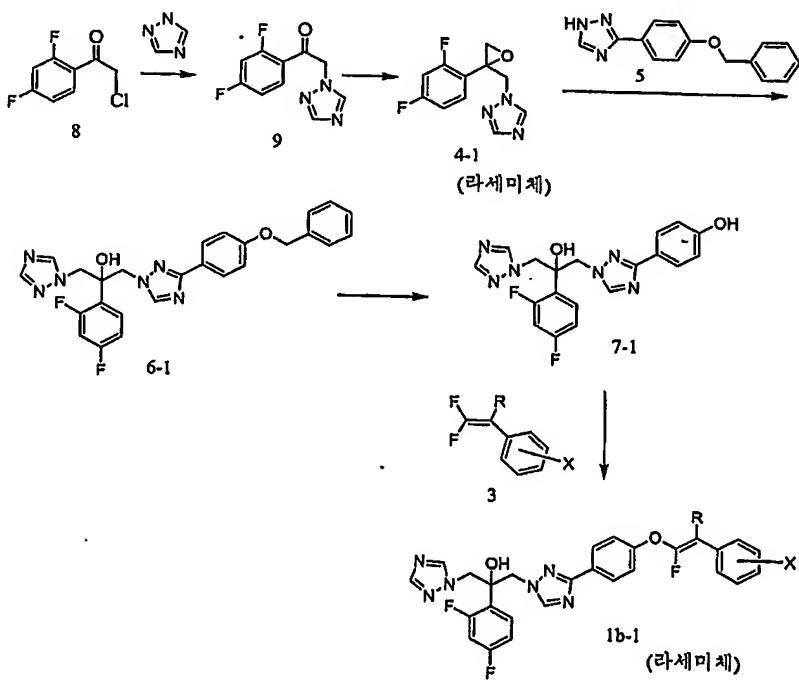


3> 상기 식에서, R, R' 및 X는 상술한 바와 같다.

4> 상기 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 반응식 2에서와 같이 합성된 화학식 4의 화합물을 염기 존재 하에 화학식 5의 화합물과 반응시켜 중간체인 화학식 6의 화합물을 제조하고, 이들로부터 디벤질화 반응을 통하여 중요한 합성 전구물질인 디올 화합물 7을 제조한 후, 얻어진 디올 화합물 7과 불소화 스티렌 화합물 3을 다양한 용매 중에서 염기 존재하에 반응시키면 목적하는 화합물 1b를 합성할 수 있다.

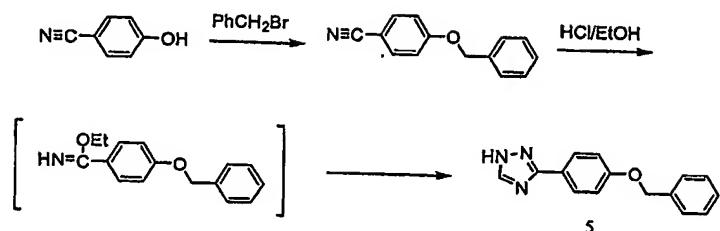
- <45> 상기 반응에 있어서 중간체 6를 제조하기 위해 사용되는 용매는 DMF, DMSO, THF, CH<sub>3</sub>CN 등이며, 바람직하기로는 DMF, DMSO가 적당하고, 반응온도는 30°C에서 150°C의 범위에서 6-24시간 반응시키는 것이 적당하고, 60-85°C의 온도에서 6-12시간 반응시키는 것이 바람직하다.
- <46> 본 발명의 합성 전구물질로 필요한 디올 화합물 7은 화합물 6을 Pd/C (팔라디움 카탈)로 에탄올/에틸아세테이트 혼합용매(20-50%)속에서 수소화 반응시켜 제조할 수 있다.
- <47> 얻어진 디올 화합물 7과 불소화 스티렌 화합물 3과의 결합반응은 상기 반응식 1에서 설명한 바와 같이 하여 수행될 수 있다.
- <48> 상기 화학식 1b의 화합물을 라세미체로 제조하는 공정과 관련하여, 화학식 1b의 화합물 중 Ⅱ가  인 경우를 예를 들어 하기 반응식 4a (R'=H) 및 하기 반응식 5(R'=메틸)에 나타내었으며, 반응식 4a에서 반응물질로 사용된 화학식 5의 화합물은 하기 반응식 4b에 나타낸 공정에 의해 수득할 수 있다.

<49> 【반응식 4a】



<50> 상기 식에서, R 및 X는 상술한 바와 같다.

<51> 【반응식 4b】

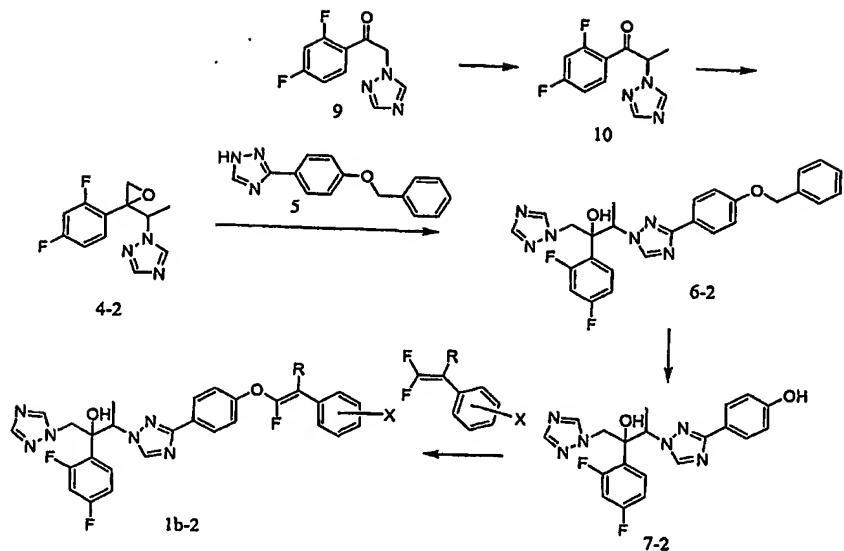


52> 상기 식에서, R 및 X는 상술한 바와 같다.

53> 상기 반응식 4a에서, 화합물 8에서 케톤 화합물 9을 얻는 공정은, 알파-클로로-2,4-디플루오르아세토페논(화합물 8)과 1,2,4-트리아졸을 DMF, DMSO, 아세톤과 같은 용매중에서 탄산칼륨( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), 소디움히드리드(NaH)와 같은 염기 존재하에 결합반응시키는 통상적인 방법으로 수행될 수 있다. 이로부터 화합물 4-1(라세미체)를 얻는 단계는 케톤 화합물 9와 요오드화 트리메틸술포소니움을 DMSO 용매 속에서 반응시키는 통상적인 케톤체의 에폭시화 반응을 응용함으로써(참고문헌; JACS, 1965, 87; 1353, Tetrahedron, 1993, 49, 5067, 미국 특허 제4,992,454호) 제조할 수 있으며, 이후의 공정은 상기 반응식 3과 동일하게 하여 화학식 1b-1의 화합물을 얻을 수 있다.

i4> 또한, 상기 반응식 4b에 따른 반응은 문헌 미국 특허 제 4,625,036호에 기재된 방법을 응용하여 트리아졸 유도체를 합성할 수 있다.

&lt;55&gt; 【반응식 5】

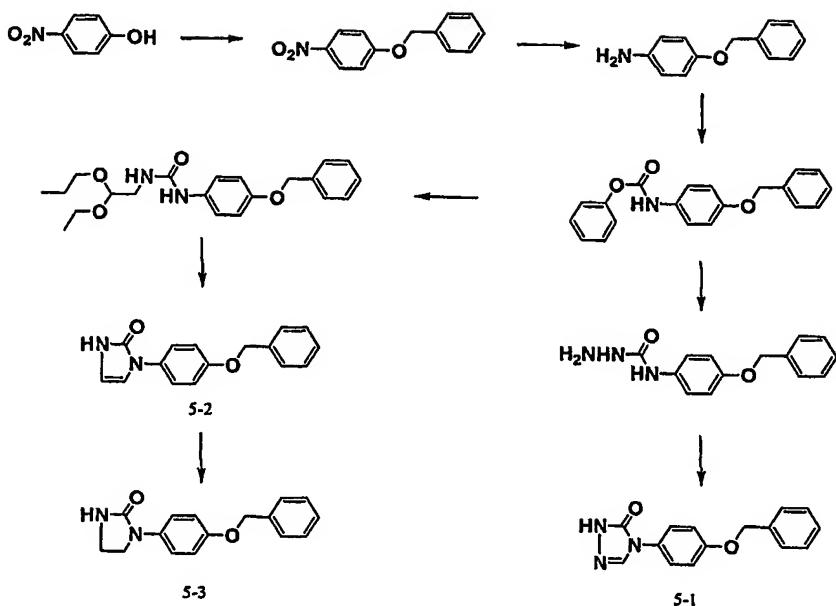


56&gt; 상기 식에서, R 및 X는 상술한 바와 같다.

57> 상기 반응식 5에서, 화합물 9로부터 화합물 4-2(라세미체)를 얻는 단계는 케톤 화합물 9를 무수 THF, DMF, 아세토니트릴과 같은 용매속에서 염기로 소디움히드리드(NaH)를 사용하여 요드화메탄(CH<sub>3</sub>I)을 반응시키는 일반적인 케톤체의 알파위치에 메틸화 반응을 수행함으로써 화합물 10을 제조한 다음, 이를 라세미체 화합물 4-1의 제조 방법에 따라 에폭시 반응을 진행함으로써 수행될 수 있으며, 이후의 공정은 상기 반응식 3과 동일하게 하여 라세미체 형태의 화학식 1b-2의 화합물을 합성할 수 있다.

8> 또한, 상기 화학식 1b의 화합물을 라세미체로 제조하는 공정과 관련하여, 화학식 1b의 화합물 중 W가  $-N=C=O-N-Ph-O-$ ,  $-N=C=O-N-Ph-O-$ ,  $-N=C=O-N-Ph-O-$ 인 경우의 제조는 하기 반응식 6에 나타낸 공정에 의해서 수득되는 화학식 5-1, 5-2 및 5-3의 화합물을 이용하여 수행될 수 있다.

## &lt;59&gt; 【반응식 6】



60> 즉, 상기 반응식 3의 광학입체 이성질체 4 또는 반응식 4a 및 5의 라세미체 화합물 4-1 및 4-2와의 반응물로 사용되어지는 화합물 5-1, 5-2, 5-3의 제조는, 4-나트로페놀을 벤질브로마이드( $\text{PhCH}_2\text{Br}$ )를 사용하여 히드록실기를 벤질기로 보호하고, 문헌 Chem. Pharm. Bull., 44(2), 314-327(1996)에 기재된 방법에 따라 수득하였으며, 이후의 공정은 상기 반응식 3과 동일하게 하여 화학식 1b의 화합물을 얻을 수 있다.

51> 상기 화합물 1a와 마찬가지로 상기 화학식 1b의 화합물의 약학적으로 허용가능한 에스테르 유도체가 형성될 수 있으며, 이 또한 본 발명의 범위내에 듈다.

52> 본 발명에 따른 화학식 1의, 불소기를 함유한 스티렌 치환기를 갖는 트리아졸계 화합물은, 칸디다 알비칸 등의 진균류에 대해 살균 효과가 우수하면서 플루코나졸에 내성을 갖는 균주에 대해 약효를 나타낸다. 약효를 나타내는 진균류의 예에는 칸디다(*Candida*)종, 크립토코구스(*Cryptococcus*)종, 아스페르제리스(*Aspergillus*)종, 무코(*Mucor*)종, 히스토플라스마(*Histoplasma*)종, 블라스토마이세스(*Blastomyces*)종, 코시디오이데스(*Coccidioides*)종, 파라코

시디오디오이데스(*Paracoccidioides*)종, 트리쵸피톤(*Trichophyton*)종, 에피데르모피톤()종, 마이크로스포럼(*Microsporum*)종, 말라세지아(*Malassezia*)종, 슈도달레세리아(*Pseudallescheria*)종, 스포로트릭스(*Sporothrix*)종, 라이노스포리디움(*Rhinosporidium*)종, 알테르나리아(*Alternaria*)종, 아우레오바시디움(*Aureobasidium*)종, 카에토미움(*Chaetomium*)종, 쿠르불라리아(*Curvularia*)종 등이 포함된다.

- :63> 화학식 1로 나타내어지는 화합물은 우수한 항진균 활성을 나타내므로 의약품, 바람직하게는 항진균제로 사용될 수 있다. 화학식 1의 화합물 또는 그의 염은 그 자체로 또는 일반적으로 부형제, 결합제, 윤활제, 분해제, 코팅물질, 에멀젼화제, 혼탁제, 용매, 안정화제, 흡수증강제 및 연고제를 혼합하는 것에 의해 특정용도 및 요구하는 목적에 적합하도록 제형화된 약학 조성물로 투여된다.
- 64> 본 발명의 약학 조성물은 경구로, 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 드라이제, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀젼 또는 혼탁액 형태로 투여될 수 있다. 또한 투여는 직장으로, 예를 들어 좌약을 사용하여 수행 될 수 있으며, 국부적 또는 경피적으로, 예를 들어 연고, 크림, 젤 또는 용액을 사용하여 투여될 수 있고, 비 경구적으로 예를 들어 주사용 용액을 사용하여 투여될 수 있다.
- :65> 화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 환자의 연령 및 증세, 투여경로 등의 다양한 인자에 따라 변화할 수 있다. 경구투여를 위한 적당한 투여 수준은 성인 대상, 최저치는 일일 1mg(바람직하게는 5mg) 내지 최대치 일일 2000mg(바람직하게는 1000mg)이다. 정맥내 투여를 위한 투여수준은 성인 대상, 최저치 일일 0.1mg (바람직하게는 0.5mg) 내지 최대치 일일 600mg (바람직하게는 500mg)이다.

<66> 하기 실시예, 참조예, 시험예는 본 발명을 더욱 상세히 설명하는 것으로 본 발명의 범주를 제한하는 것이 아니다.

<67> 화합물의 합성

<68> 제조예 1: (2R,3S)-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-메틸)옥시란의 합성

69> 단계 1) 4-[(1R)-2-히드록시프로피오닐]모풀린의 합성

70> 건조된 1구 등근 플라스크에 모풀린(morpholine) (188g, 2.16mol, 3eq)과 메틸 (R)-락테이트(75g, 0.72mol, 1eq)를 혼합하고 염화칼슘 투브를 사용한 상태에서 80~90°C로 약 60시간 동안 반응시켰다. 반응종료 후 반응액을 감압 농축한 후 관 크로마토그라피 (용리액 : n-헥산 : 에틸아세테이트(EtOAc) = 1 : 9)로 분리하여 목적하는 생성물을 97.3g(85%) 합성하였다.

'1>  $^1\text{H-NMR}$  : 1.32(3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.41-3.43(2H, m), 3.59-3.69(6H, m), 3.77(1H, d), 4.43-4.46(1H, m).

'2> MS : 159( $\text{M}^+$ , 11), 115(91), 114(78), 70(100), 44(77)

3> 단계 2) 4-((2R)-2-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로피오닐]모풀린의 합성

4> 건조시킨 3구 등근 플라스크에 질소가스를 통과시키면서 단계 1에서 제조한 화합물을 건조한 염화메틸렌 400ml에 녹인 후 p-톨루엔 슬픈산 (p-TsOH)(1.2g, 6mmol, 0.01eq)을 넣어 용

해시켰다. 얼음을 욕조(Ice-water bath)를 이용하여 반응액의 온도를 약 -5°C 정도로 낮춘 뒤 여기에 3,4-디히드로-2H-피란(DHP) (77.4g, 0.92mol, 1.5eq)를 적하 깔때기(dropping funnel)을 이용하여 천천히 투입한 후, 반응액을 0°C에서 반응시켜 서서히 상온으로 올려 약 4시간 정도 반응시킨 후, 반응 혼합물에 탄산수소나트륨 수용액 (30ml)을 넣어 세척한 후 염화메틸렌(200ml)으로 추출하여, 유기층 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증발시켜 제거한 후 얻어진 잔류물을 관 크로마토그라피(n-Hexane : EtOAc = 1 : 4)로 정제하여 목적 생성물 142.3g (96%)을 얻었다.

'75>  $^1\text{H-NMR}$  : 1.39, 1.44(3H, d, each  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.40-1.82(6H, m), 3.41-3.88(10H, m), 4.49-4.71(2H, m);

'76> MS : 243( $\text{M}^+$ , 1), 84(100), 57(18)

'77> 단계 3) (2R)-2',4'-디플루오르-2-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)프로피오페논의 합성

'78> 수분을 제거한 3구 등근 바닥 플라스크에 환류응축기(reflux condenser), 교반봉, 고무 마개를 장치하고  $\text{N}_2$  가스를 충분히 흘려준 후, 건조한 Mg (8.17g, 0.336mol, 1.2eq)을 넣은 뒤, 수분을 제거한 THF 200ml를 넣고 소량의 1-브로모-2,4-디플루오르벤젠 (64.85g, 0.336mol, 1.2eq)를 넣고, 플라스크를 가열하여 초기화해주었다. 충분한 양의 건조한 THF 400ml를 첨가한 뒤, 1-브로모-2,4-디플루오르벤젠을 적하 깔때기를 이용하여 천천히 넣어주어 상온에서 약 2시간 정도 반응시켰다. 드라이아이스와 아세토니트릴을 사용하여 반응물을 -20°C로 냉각한 후 상기 단계 2에서 얻어진 4-[(2R)-2-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)프로피오닐]모폴

린 (68.04g, 0.28mol, 1eq)을 적하 깔때기를 사용하여 천천히 투입하고, 상온에서 약 3-4 시간 정도 반응시켜 준 뒤, NH<sub>4</sub>Cl에 반응 혼합물을 넣어 반응을 종결시키고, 에틸아세테이트 (100ml 83)를 사용하여 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>를 이용하여 수분을 제거한 다음, 용매를 증발기를 이용하여 제거한 후 관 크로마토그라피 (n-헥산 : EtOAc = 1 : 4)로 분리하여 표제 화합물을 67.8g (89.6%) 제조하였다.

79> <sup>1</sup>H-NMR : 1.47-1.84(9H, m), 3.26-3.98(2H, m), 4.64, 4.75(1H, t, each), 4.85-4.89, 5.08-5.12(1H, m, each), 6.82-7.03(2H, m), 7.85-7.97(1H, m);

80> MS : 271(M<sup>+</sup>+1, 14), 140(98), 129(79), 84(96), 42(100)

31> 단계 4) 2-(2,4-디플루오르페닐)-2-[(1R)-1-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)-에틸]옥시란의 합성

32> 수분을 제거한 3구 등근 바닥 플라스크에 질소가스를 통과시키면서 건조된 DMSO 350ml를 넣고, 이를 얼음물 욕조를 이용하여 온도를 0°C로 냉각시킨 다음 소디움 히드리드(NaH, 60%, 6.5g, 0.3mol, 1.2eq)를 넣었다. 반응액에 트리메틸솔포옥소늄 요오드(60.02g, 0.3mol, 1.2eq)을 3-4회 나누어 넣어주어 반응 용액이 맑아질 때까지 상온에서 1시간 반응시켰다. 상기 단계 3에서 합성한 (2R)-2',4'-디플루오르-2-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)프로페노(67.8g, 0.25mol, 1eq)을 DMSO에 녹여 이를 적하 깔때기를 사용하여 상기 반응액에 부가하고 상온에서 4시간 반응시켰다. 반응액을 얼음물에 넣어 반응을 종결시키고 에틸 아세테이트(200ml 83)를 사용하여 추출한 후, 유기층을 포화 NaCl 수용액으로 씻어주고 무수 MgSO<sub>4</sub>를 이

용하여 수분을 제거하였다. 용매를 증발기를 이용하여 제거한 후 관 크로마토그라피(*n*-Hexane : EtOAc = 9 : 1)로 분리하여 목적 생성물을 60.74g(79%) 합성하였다.

83>  $^1\text{H-NMR}$  : 1.19–1.25(3H, m), 1.40–1.81(6H, m), 2.81–2.85(1H, m), 3.03, 3.33(1H, d, each  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.49–3.54(1H, m), 3.76–4.14(2H, m), 4.75–4.97(2H, m), 6.79–6.97(2H, m), 7.27–7.92(1H, m); MS : 284( $\text{M}^+$ , 1), 140(31), 85(100), 42(32)

84> 단계 5)

(3R)-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄올의 합성

85> 수분을 제거한 3구 등근 바닥 플라스크에 질소가스를 통과시키면서 건조된 DMF(200mL)와 NaH(60%, 13.65g, 0.63mol, 3eq)를 넣어준 다음, 열음을 욕조를 이용하여 온도를 0°C로 냉각 시킨 후, 1,2,4-트리아졸(43.51g, 0.63mol, 3eq)을 반응액에 넣고, 반응액을 상온에서 30분 반응시켜 맑은 용액이 되면, 상기 단계 4에서 합성한 2-(2,4-디플루오르페닐)-2-[(1R)-1-(3,4,5,6-테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)-에틸]옥시란(60.74g, 0.21mol)를 넣어준 뒤 80°C에서 12시간 정도 반응시켰다. 반응물을 열음에 넣어 반응을 종결시키고 에틸 아세테이트(200mL)를 사용하여 추출한 다음, 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고 무수  $\text{MgSO}_4$ 를 이용하여 수분을 제거하였다. 용매를 증발기를 이용하여 제거한 후 관 크로마토그라피(*n*-Hexane : EtOAc = 1 : 1)로 분리하여 목적 생성물을 43.87g(59.2%) 합성하였다.

<86>  $^1\text{H-NMR}$  : 0.97, 1.32(3H, d, each  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.40–2.03(6H, m), 3.40–3.65(1H, m), 3.80–4.06(1H, m), 4.25–4.45(1H, m), 4.34(1H, s), 4.62(1H, d), 4.62–4.78(1H, m), 4.87(1H, m), 6.65–6.85(2H, m), 7.42–7.45(1H, m), 7.07, 7.95(1H, s, each), 7.98, 8.08(1H, s, each);

<87> MS : 354( $\text{M}^++1$ , 1), 85(100), 69(46)

<88> 단계 6) (2R,3R)-2-(2,4-디플루오르페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1일)-2,3-부탄디올의 합성

<89> 에탄올(150ml)에 (3R)-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-피란-2-일옥시)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄올 (43.87g, 0.124mol, 1eq)과 피리미딘-p-톨루엔су阜산염 (pyrimidium p-toluene sulfonic acid, 9.34g, 0.3eq)를 부가하고 60°C에서 4시간 반응시켰다. 반응생성물로부터 에탄올을 감압 증발시키고 물과 에틸 아세테이트(100ml)를 부가한 다음 유기층을 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl 수용액으로 씻어주고 무수 황산마그네슘을 이용하여 수분을 제거한 다음, 용매를 툴루엔(30ml)과 함께 공증발(co-evaporation)하여 생성된 결정을 여과하여 제거하였다. 남은 여액을 농축한 후 에테르로 재결정하여 이성질체를 분리하여 흰색 결정을 얻었다. 남은 여액을 관 크로마토그라피(*n*-헥산 : EtOAc = 1 : 4)로 분리하여 (2S, 3R) 6.42g과 (2R, 3R) 21.13g을 생성하여 총 생성물 27.55g(82.6%)을 생성하였다.

<90> (2R, 3R)이성체:

<1>  $^1\text{H-NMR}$  : 0.99(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.8(1H, br), 4.25–4.40(1H, m), 4.77–4.81(3H, m), 6.70–6.81(2H, m), 7.39–7.43(1H, m), 7.82(1H, s), 7.85(1H, s);

92> MS : 269(M<sup>+</sup>, 1), 140(69), 126(76), 81(90), 69(73) 42(100)

93> 단계 7) (2R,3S)-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-메틸)옥시란의 합성

94> 수분을 제거한 2구 등근 바닥 플라스크에 질소가스를 통과시키면서 (2R,3R)-2-(2,4-디플루오르페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1일)-2,3-부탄디올(21.13g, 0.1mol, 1eq)과 트리에틸아민(12.14g, 0.12mol, 1.2eq)를 견조한 에틸아세테이트(300ml)에 혼합한 다음, 상온에서 10분간 반응시킨 후 빙수 욕을 이용하여 온도를 0~-10℃로 냉각시키고, 메탄솔포닐클로라이드(CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, 13.75g, 0.12mol, 1.2eq)를 투입하였다.

95> 반응 혼합물에 물을 넣어 반응을 종결시키고 에틸 아세테이트(100ml)를 사용하여 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl 수용액으로 세척하고 무수 MgSO<sub>4</sub>를 이용하여 수분을 제거한 다음, 용매를 제거한 후 관크로마토그래피(n-헥산 : EtOAc = 1 : 1)로 정제하여 생성물을 31.29g(90.2%) 얻었다.

6> 이어서, 1구 등근 바닥 플라스크에 교반봉을 넣고, 여기에서 상기 생성물을 메탄올(100ml)에 녹인 다음, 이를 빙욕에 의해 0~-5℃로 온도를 낮춘 후, 메톡시화나트륨(FW. 54.02, 5.4g, 0.10mol, 1.1eq)을 넣었다. 상기 반응물(31.29g, 0.09mol, 1eq)을 상온에서 30분 반응한 뒤, 증발기를 이용하여 메탄올을 제거한 다음, 반응물에 물을 넣어 반응을 종결시키고 에틸아세테이트(100ml)를 사용하여 추출하였다. 유기층을 포화 NaCl 용액으로 씻어주고 무수 황산 마그네슘을 이용하여 수분을 제거한 다음, 용매를 감압 제거한 후 관 크로마토그라

피(n-헥산 : EtOAc = 1 : 4)로 분리하여 표제 에폭사이드 화합물을 16.31g(72.2%) 제조하였다.

:97>  $^1\text{H-NMR}$  : 1.64(3H, d, J=5.6Hz), 3.19(1H, q, J=5.6Hz), 4.41-4.48(1H, m),  
4.85-4.92(1H, m), 6.69-6.83(2H, m), 6.96-7.07(1H, m), 7.81(1H, s), 7.98(1H, s);

:98> MS : 251(M<sup>+</sup>, 10), 140(100), 96(84), 69(89)

:99> 실시예 1 내지 24: 디올과 비닐플로라이드의 일반적인 반응에 의한 화학식 1a 화합물의  
합성

:00> 수분을 제거한 50m1 2구 등근 바닥 플라스크에 질소가스를 통과시키면서, 건조한 아세토  
니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 20m1에 상기 제조예 1의 단계 6에서 얻은  
(2R,3R)-2-(2,4-디플루오르페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1일)-2,3-부탄디올(0.27g, 1mmol)과  
NaH(60%, 0.08g, 2.0mmol) 넣고 30분 반응시켰다. 반응액에 비닐 플루오라이드(0.14g, 1mmol)  
를 부가한 다음 상온에서 4시간 반응하였다. 반응액에 물과에틸 아세테이트 100m1(50m1×2)를  
가하고 유기층을 추출한 다음 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 용매를 감압 제거하였다.  
생성물을 관 크로마토그라피(n-헥산 : EtOAc = 1 : 2)로 정제하여 표제 화합물을 0.21g(54%)  
얻었다.

:1>  $^1\text{H-NMR}$ : 1.07(3H, d, J=6.6Hz), 1.16(3H, d, J=6.6Hz, isomer), 4.63-4.85(2H, m),  
5.14-5.23(1H, m, J=6.4Hz), 6.89-7.53(7H, m), 7.83(1H, s), 8.17(1H, s), 7.62(1H, s,  
isomer), 7.78(1H, s, isomer),

:2> MS: 234(M<sup>+</sup>-257, 89), 219(93), 191(60), 165(100), 140(85), 126(70), 54(60)

.03> 상기와 같은 공정을 이용하여 하기 표 1에 나타낸 바와 같은 다양한 화합물들을 제조하였다.

.04> 【표 1a】

실시례	R	Y	Data ( <sup>1</sup> H-NMR, MS)	mp(°C)
			Chemical Structure:	
1	CF <sub>3</sub>	4-Cl	<sup>1</sup> H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.6Hz), 1.15(3H, d, J=6.6Hz, isomer), 4.63-4.85(2H, m), 5.14-5.23(1H, m, J=6.4Hz), 6.89-7.53(7H, m), 7.83(1H, s), 8.17(1H, s), 7.62(1H, s, isomer), 7.78(1H, s, isomer), MS: 234(M <sup>+</sup> -257, 89), 219(93), 191(60), 165(100), 140(85), 126(70), 54(60)	
2	CF <sub>3</sub>	4-Cl	<sup>1</sup> H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.16(3H, d, J=6.4Hz), 4.54-4.77(2H, m), 5.26-5.31(1H, m), 6.85-7.41(7H, m), 7.61(1H, s), 7.77(1H, s), 7.82(1H, s, isomer), 8.16(1H, s, isomer), MS : 234(M <sup>+</sup> -257, 83), 219(100), 191(68), 165(77), 156(76), 137(59), 126(73), 54(88)	
3	CF <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.09(3H, d, J=6.6Hz), 4.64-4.87(2H, m), 5.21-5.26(1H, m, J=6.6Hz), 6.91-7.01(2H, m), 7.25-7.33(3H, m), 7.55-7.59(2H, m), 7.84(1H, s), 8.17(1H, s) MS: 505(M <sup>+</sup> -20, 56), 254(100), 235(51), 226(51), 166(89)	110-121
4	CF <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.16(3H, d, 6.4Hz), 4.55-4.83(2H, m), 5.30-5.37(1H, m), 6.85-7.15, 7.55-7.70(7H, m), 7.62(1H, s), 7.82(1H, s) MS : 505(M <sup>+</sup> -20, 1), 253(66), 165(67), 137(100)	
5	CF <sub>3</sub>	H	<sup>1</sup> H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 4.65-4.83(2H, m), 5.12-5.18(1H, m), 6.89-6.98, 7.21-7.51(8H, m), 7.81(1H, s), 8.19(1H, s), 7.60(1H, s), 7.72(1H, s) MS : 457(M <sup>+</sup> , 1), 186(100), 166(55), 157(52), 140(58)	
6	CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.08(3H, d, J=6.4Hz), 2.34(3H, s), 4.65-4.83(2H, m), 5.07-5.18(1H, m, J=6.4Hz), 6.87-7.46(7H, m), 7.80(1H, s), 8.19(1H, s) MS : 471(M <sup>+</sup> , 1), 199(100), 166(64)	
7	CF <sub>3</sub>	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.12(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 2.22-2.26(6H, s), 4.45-4.73(2H, m), 5.56-5.59(1H, m), 6.71-6.80(2H, m), 7.16-7.27(3H, m), 7.39-7.43(1H, m), 7.69-7.84(2H, s, s) MS : 483(M <sup>+</sup> , 63), 224(98), 186(100), 83(75)	
8	CF <sub>3</sub>	4-OEt	<sup>1</sup> H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 1.16(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.40(3H, t, J=7Hz), 4.02(2H, q, J=7.0Hz), 4.65-4.83(2H, m), 5.11-5.15(1H, m, J=6.4Hz), 6.83-6.98(4H, m), 7.10-7.14(2H, m), 7.39-7.51(1H, m), 7.81(1H, s), 8.18(1H, s) MS: 501(M <sup>+</sup> , 1), 481(87), 234(96.03), 166(100)	
9	CF <sub>3</sub>	4-tBu	<sup>1</sup> H-NMR: 1.09(3H, d, J=6.4Hz), 1.16(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.31-1.32(9H, s), 4.65-4.83(2H, m), 5.11-5.15(1H, m, J=6.2Hz), 6.89-7.18, 7.33-7.50(7H, m), 7.80(1H, s, isomer), 7.63(1H, s, isomer), 7.74(1H, s), 8.19(1H, s) MS: 495(M <sup>+</sup> , 2), 492(58), 234(65), 226(84), 168(55), 165(100), 140(69)	120-134
10	CF <sub>3</sub>	4-Br	<sup>1</sup> H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 4.63-4.84(2H, m), 5.17-5.21(1H, m, J=6.2Hz), 6.89-7.09(4H, m), 7.41-7.53(3H, m), 7.83(1H, s), 8.16(1H, s) MS : 536(M <sup>+</sup> , 1), 165(100)	142

## 【표 1b】

설정 예	R	Y	Data ( <sup>1</sup> H-NMR, MS)	mp(°C)
11	CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.6Hz), 2.33(3H, s), 4.64-4.82(2H, m), 5.10-5.14(1H, m), 6.89-6.97(2H, m), 7.13-7.51(5H, m), 7.79(1H, s), 8.18(1H, s) MS: 471(M <sup>+</sup> , 1), 450(78), 234(56), 199(100), 165(78), 140(50)	126-130
12	CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.07H, d, J=6.2Hz, isomer), 1.168(3H, d, J=6.2Hz), 2.33(3H, s, isomer), 2.39(3H, s), 4.65-4.68(2H, m), 5.20-5.25(1H, m, J=6.6Hz), 6.80-7.62(7H, m), 7.63(1H, s), 7.71(1H, s), 7.79(1H, s), 8.18(1H, s) MS: 470(M <sup>+</sup> -1, 1), 199(00), 165(12)	
13	CF <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.08(3H, d, J=6.6Hz), 3.80(3H, s), 4.6-4.8(2H, m), 5.13-5.16(1H, m), 6.76-6.98(5H, m), 7.21-7.73(2H, m), 7.81(1H, s), 8.19(1H, s) MS: 487(M <sup>+</sup> , 2), 168(56), 140(100)	82-104
14	CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.67(3H, d, J=6.8Hz), 4.72-4.99(3H, m), 9.79-9.96(2H, m), 7.11-7.22(1H, m), 7.26-7.63(5H, m), 7.67(1H, s), 8.19(1H, s) MS: 507(M <sup>+</sup> -18, 1), 43(100)	
15	H	4-OPh	<sup>1</sup> H-NMR: 1.08(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.14(3H, d, J=6.4Hz), 4.71-4.75(2H, m), 4.95-5.12(2H, m), 6.82-7.12(7H, m), 7.24-7.39(5H, m), 7.71(1H, s), 8.06(1H, s), 7.73(1H, s, isomer), 7.91(1H, s, isomer) MS: 481(M <sup>+</sup> , 1), 210(100), 183(64.36)	
16	H	4-OCH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.06(3H, d, J=6.4Hz), 3.62(2H, s), 3.76(3H, s), 4.32-4.25(1H, m), 4.57(1H, s), 4.79-4.72(1H, m), 5.49-5.39(1H, m, J=6.4Hz), 6.66-6.79(2H, m), 6.84-6.88(2H, d, J=8Hz), 7.21-7.25(2H, d, J=8Hz), 7.36-7.48(1H, m), 7.75(1H, s), 7.76(1H, s) MS: 417(M <sup>+</sup> , 1), 399(100), 234(50), 147(72), 119(56)	
17	H	3,5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 2.21(3H, s), 2.23(3H, s), 3.61(2H, s), 4.22-4.29(1H, m), 4.53(1H, s), 4.71-4.78(1H, m), 5.40-5.50(1H, m, J=6.4Hz), 6.66-6.76(2H, m), 7.01-7.11(3H, m), 7.26-7.47(1H, m), 7.69(1H, s), 7.72(1H, s) MS: 415(M <sup>+</sup> , 26), 414(53), 145(77), 118(100)	
18	H	4-Et	<sup>1</sup> H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 1.17(3H, t, J=8Hz), 2.60(2H, q, J=8Hz), 3.65(2H, s), 4.19-4.26(1H, m), 4.54(1H, s), 4.69-4.76(1H, m), 5.43-5.46(1H, m, J=6.4Hz), 6.66-6.79(2H, m), 7.14-7.26(4H, m), 7.35-7.48(1H, m), 7.70(1H, s), 7.72(1H, s) MS: 415(M <sup>+</sup> , 1), 145(100)	
19	H	4-n-Bu	<sup>1</sup> H-NMR: 0.88(3H, d, J=7.2Hz), 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 1.24-1.35(2H, m), 1.40-1.57(2H, m), 2.56(2H, t), 3.65(2H, s), 4.19-4.26(1H, m), 4.54(1H, s), 4.69-4.76(1H, m), 5.43-5.47(1H, m), 6.66-6.79(2H, m), 7.12-7.26(4H, m), 7.36-7.48(1H, m), 7.74(2H, s, s); MS: 442(M <sup>+</sup> -1, 7), 223(51), 174(70), 146(100)	66-72
20	H	4-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.07(3H, d, J=6.4Hz), 2.31(3H, s), 3.65(2H, s), 4.23-4.30(1H, m), 4.54(1H, s), 4.72-4.79(1H, m), 5.44-5.47(1H, m, J=6.4Hz), 6.66-6.79(2H, m), 7.12-7.26(4H, m), 7.36-7.45(1H, m), 7.75(1H, s), 7.75(1H, s); MS: 401(M <sup>+</sup> , 2), 383(100), 131(81)	

## 【표 1c】

설시 예	R	X	Data ( <sup>1</sup> H-NMR, MS)	mp(°C)
21	H	4-F	<sup>1</sup> H-NMR: 1.15-1.19(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.08(3H, d, J=6.4Hz), 3.66(2H, s), 4.39-4.39(1H, d), 4.71(1H, s), 4.76-4.83(1H, d), 5.44-5.47(1H, m, J=6.4Hz), 6.67-6.82(2H, m), 6.99-7.07(2H, m), 7.25-7.39(2H, m), 7.42-7.51(1H, m), 7.78(1H, s), 7.80(1H, s), 7.86(1H, s, isomer), 8.12(1H, s, isomer) MS: 405(M <sup>+</sup> , 1), 140(100)	
22	H	3,4-OCH <sub>2</sub> O -	<sup>1</sup> H-NMR: 1.05(3H, d, J=6.4Hz, isomer), 1.27(3H, d, J=6.4Hz), 3.39(2H, s), 4.38-4.45(1H, m), 4.87-4.92(2H, m), 5.28-5.38(1H, m, J=6.4Hz), 5.93(2H, s), 6.53-6.85(5H, m), 7.38-7.47(1H, m), 7.76(1H, s), 7.89(1H, s), 7.84, 7.89(1H, s, isomer), 8.06, 7.89(1H, s, isomer); MS: 430(M <sup>+</sup> -1, 9), 161(100), 138(81)	
23	H	4-OPh	<sup>1</sup> H-NMR: 1.09(3H, d, J=6.4Hz) 3.67(2H, s), 4.28-4.35(1H, d), 4.65(1H, s), 4.75-4.82(1H, d), 5.42-5.52(1H, m, J=6.2Hz), 6.67-6.80(2H, m), 6.81-7.09(4H, m), 7.12-7.13(1H, m), 7.26-7.39(4H, m), 7.42-7.51(1H, m), 7.78(1H, s), 7.79(1H, s) MS: 479(M <sup>+</sup> , 3), 210(100), 183(68)	78-82
24	H	4-t-Bu	<sup>1</sup> H-NMR: 1.08(3H, d, J=6.4Hz), 1.26(9H, s), 3.66(2H, s), 4.17-4.24(1H, m), 4.62(1H, s), 4.68-4.75(1H, m), 5.44-5.47(1H, m, J=6.4Hz), 6.66-6.79(2H, m), 7.23-7.48(5H, m), 7.73(1H, s), 7.76(1H, s); MS: 443(M <sup>+</sup> , 14), 224(49), 147(100.00)	

)7&gt; 제조 예 2:

2-[((1R,2R)-2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]-4-[(4-히드록시)페닐]-3(1H)-1,2,4-트리아졸의 합성

)8&gt; 단계 1) 4-벤질옥시벤조니트릴의 합성

9> 3구 플라스크에 4-시아노페놀 (59.56g, 0.5mol), 벤질브로미드 (88.94g, 0.52mol)와 탄산칼륨 (51.8g, 0.375mol)을 아세톤 500ml에 혼합하고 12시간 가열 환류시켰다. 반응액을 상온으로 냉각하여 여과하여 고형물은 제거하고 여액을 감압 증발시켜 용매를 제거하고 잔류물에 물과 에틸아세테이트 (400mlx3)를 부가하여 유기층을 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 전조시켜 용매를 감압 증발시켜 얻어진 잔류물을 관 크로마토그라피 (용리액 : n-헥산 : 에틸아세테이트 = 1: 4)로 정제하여 표제 화합물 95.1g (91%)를 얻었다.

110> 단계 2) 4-벤질옥시페닐-1,2,4-트리아졸의 합성

111> 4-벤질옥시벤조니트릴 10g을 디에틸에테르 (30m1)와 에탄올 (15m1)에 혼합하고 0°C로 냉각하여 교반시켰다. 이 온도에서 반응액에 염화수소(HCl)가스를 통과시키면서 1.5시간 반응시킨 다음, 반응액의 온도를 5°C에서 16시간 방치하여 생성된 흰색고체를 여과하여 에탄올 50m1에 용해하고, 반응액에 트리에틸아민 10m1와 에탄올 30m1에 포름히드라지드 4g을 용해한 용액을 부가하고, 상온에서 2시간 교반시킨 다음 1시간 동안 가열환류시키고 상온으로 냉각하였다. 용매를 감압 증발시켜 제거한 다음 얻어진 잔류물을 관 크로마토그라피 (용리액: 에틸아세테이트)로 정제하여 표제 트리아졸 화합물 9g(75%)을 얻었다.

12> 단계 3) 2-[(1R,2R)-2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]-4-[(4-벤질옥시)페닐]-3(1H)-1,2,4-트리아졸의 합성

3> 수분을 제거한 3구 등근 바닥 플라스크에 질소가스를 통과시키면서, 건조한 DMF(20m1)와 NaH(0.416g, 0.019mol, 1.2eq)를 넣어준 다음, 이를 빙수욕을 이용하여 온도를 0°C로 냉각한 다음, 상기 단계 2에서 얻은 4-벤질옥시페닐-1,2,4-트리아졸(4.77g, 0.019mol, 1.2eq)을 넣고 상온에서 30분 반응시켰다. 반응액에 상기 제조예 1에서 얻은 (2R,3S)-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-메틸)옥시란(4.09g, 0.016mol, 1eq)를 넣어준 뒤 80°C에서 12시간 정도 반응시켰다. 반응액을 열음기에 넣어 반응을 종결시키고 에틸 아세테이트(100m1)를 사용하여 추출하였다. 이어서, 유기층을 분리하여 포화 NaCl 수용액으로 씻어주

고 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 용매를 증발기를 이용하여 제거한 후 관 크로마토그라피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 2)로 분리하여 표제 생성물을 4.75g(59.2%) 얻었다.

14>  $^1\text{H-NMR}$  : 1.39(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.82-3.89(1H, m), 4.87-4.94(1H, m), 5.13-5.24(3H, m), 5.60(1H, s), 6.76-6.85(2H, m), 7.06(1H, d), 7.26-7.56(6H, m), 7.70(1H, s), 7.79(1H, s), 8.07(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.38(1H, s);

15> MS : 502( $\text{M}^+$ , 2), 264(17), 91(100)

16> 단계 4) 2-[(1R,2R)-2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]-4-[(4-히드록시)페닐]-3(1H)-1,2,4-트리아졸의 합성

17> 수소 반응용기에서 상기 단계 3에서 얻은 2-[(1R,2R)-2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]-4-[(4-벤질옥시)페닐]-3(1H)-1,2,4-트리아졸(4.75g, 9.5mmol, 1eq)을 메탄올 : 에틸 아세테이트 = 1:1 용액에 녹인 다음, 반응용기에 Pd/C(10%, 0.01g, 0.01eq)를 넣어준 뒤 수소를 넣어 12시간 반응시켰다. 반응액을 여과하여 Pd/C을 제거하고 에틸 아세테이트(200ml)로 쟁어주고, 용매를 증발기를 이용하여 제거한 후 관 크로마토그라피(n-헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 4)로 분리하여 표제 화합물을 3.4g(87.12%) 합성하였다.

8>  $^1\text{H-NMR}$  : 1.40(3H, d), 3.85-3.92(1H, m), 4.88-4.91(1H, m), 5.17-5.20(1H, m), 5.64(1H, s), 6.78-6.93(4H, m), 7.49-7.53(1H, m), 7.72(1H, s), 7.84(1H, s), 8.00(2H, d), 8.39(1H, s);

> MS : 412( $\text{M}^+$ , 3), 189(57), 141(56), 120(100)

- 120> 실시예 25 내지 51: 트리아졸 유도체와 비닐플로라이드의 반응에 의한 화학식 1b 화합물의 합성
- 121> 수분을 제거한 50ml 2구 등근 바닥 플라스크에 질소가스를 통과시키면서, 건조한 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 10ml에 제조예 2에서 얻은 2-[(1R,2R)-2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]-4-[(4-히드록시)페닐]-3(1H)-1,2,4-트리아졸(0.412g 1mmol)과 NaH(60%, 44mg, 1.1mmol) 넣고 30분 반응시켰다. 반응액에 α-트리플루오르메틸-β, β-디플루오르-4-메틸스티렌(0.222g, 1mmol)를 부가한 다음 상온에서 4시간 반응하였다. 반응액에 물과 에틸 아세테이트 100ml(50ml >)를 가하고 유기층을 추출한 다음 무수 황상마그네슘으로 건조시킨 후 용매를 감압 제거하였다. 생성물을 관 크로마토그라피(n-헥산 : EtOAc = 1 : 2)로 정제하여 표제 화합물을 0.38g(62%) 얻었다.
- 122> <sup>1</sup>H-NMR : 1.39(3H, d, J=7.2Hz), 2.38(3H, s), 3.80-3.87(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.24(1H, m, J=7.2Hz), 5.53(1H, s), 6.76-6.85(2H, m), 7.10(2H, d), 7.17-7.32(4H, m), 7.43-7.55(1H, m), 7.71(1H, s), 7.77(1H, s), 8.12(2H, d, J=8.8Hz), 8.19(2H, d, J=8.8Hz, isomer), 8.41(1H, s), 8.43(1H, s, isomer);
- 3> MS : 614(M<sup>+</sup>, 4), 391(48), 376(59), 224(100)
- 4> 상기 공정을 유사하게 실시하여 하기 표 2에 나타낸 바와 같은 다양한 화합물들을 제조하였다.

125&gt; 【표 2a】

실시 예	R	X	Data ('H-NMR, MS)	mp(°C)
25	CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	'H-NMR : 1.39(3H, d, J=7.2Hz), 2.38(3H, s), 3.80-3.87(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.24(1H, m, J=7.2Hz), 5.53(1H, s), 6.76-6.85(2H, m), 7.10(2H, d), 7.17-7.32(4H, m), 7.43-7.55(1H, m), 7.71(1H, s), 7.77(1H, s), 8.12(2H, d, J=8.8Hz), 8.19(2H, d, J=8.8Hz, isomer), 8.41(1H, s), 8.43(1H, s, isomer); MS : 614(M <sup>+</sup> , 4), 391(48), 376(59), 224(100)	136-142
26	CF <sub>3</sub>	4-Cl	'H-NMR : 1.40(3H, d, J=7.2Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.21(1H, m, J=7.2Hz), 5.53(1H, s), 6.77-6.86(2H, m), 7.07-7.12(2H, d, J=9Hz), 7.09(4H, m), 7.43-7.56(1H, m), 7.72(1H, s), 7.77(1H, s), 8.19(1H, d, J=8.6Hz), 8.16(2H, d, J=8.6Hz, isomer), 8.11-8.22(2H, d, J=9Hz), 8.42(1H, s), 8.44(1H, s, isomer); MS: 634(M <sup>+</sup> , 1), 224(100), 141(49), 127(51),	112-114
27	CF <sub>3</sub>	4-F	'H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 3.81(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.21(1H, m, J=6.6Hz), 5.54(1H, s), 6.76-6.99(2H, m), 7.04-7.16(3H, m), 7.23-7.39(3H, m), 7.44-7.56(1H, m), 7.71(1H, s), 7.77(1H, s), 8.13(2H, d, J=9Hz), 8.20(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.44(1H, s, isomer) MS: 580(M <sup>+</sup> -38, 1), 224(100), 141(59), 127(59)	114-116
28	CF <sub>3</sub>	3,4-OCH <sub>2</sub> O-	'H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.21(1H, m, J=7.2Hz) 5.95(1H, s), 5.98(2H, d) 6.75-6.87(4H, m), 7.10(1H, d), 7.24(1H, d), 7.48-7.52(1H, m), 7.72(1H, s), 7.78(1H, s), 8.12(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 644(M <sup>+</sup> , 5), 224(100), 127(76), 141(57)	114-118
29	CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	'H-NMR: 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 1.42(3H, d, J=7Hz), 3.80-3.87(1H, m), 4.903-4.975(1H, m), 5.18-5.214(1H, m), 5.53(1H, s), 6.77-6.86(2H, m), 7.09(2H, d), 7.10(2H, d, J=9Hz), 7.24-7.29(1H, m), 7.44-7.67(4H, m), 7.72(1H, s), 7.77(1H, s), 8.13(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.44(1H, s, isomer); MS: 668(M <sup>+</sup> , 1), 224(100)	114-120
30	CF <sub>3</sub>	3-F	'H-NMR: 1.40(3H, d, J=9Hz), 3.80-3.88(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.21(1H, m), 5.54(1H, s), 6.77-6.86(2H, m), 7.08-7.38(6H, m), 7.44-7.52(1H, m), 7.72(1H, s), 7.780(1H, s), 8.13(2H, d, J=8.8Hz), 8.20(2H, d, J=8.8Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.443(1H, s, isomer); MS: 618(M <sup>+</sup> , 1), 224(100), 127(59.21)	122-124
31	CF <sub>3</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>	'H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 3.80-3.87(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.14-5.25(1H, m, J=7.2Hz), 3.76-6.85(2H, m), 7.08-7.55(6H, m), 7.71(1H, s), 7.77(1H, s), 8.14(1H, d, J=9Hz), 8.15(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.43, 8.44(1H, each s); MS: 587(M <sup>+</sup> -82, 1), 224(88), 140(79), 127(100), 82(65), 42(90)	132-136
32	CF <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	'H-NMR: 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 3.77(3H, s), 3.87(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.21(1H, m), 5.55(1H, s), 6.76-6.89(4H, m), 7.10(2H, d), 7.24-7.28(2H, m), 7.48-7.52(1H, m), 7.71(1H, s), 7.78(1H, s), 8.12(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 630(M <sup>+</sup> , 1), 224(56), 141(75), 127(89), 82(58), 42(100)	110-113
33	CF <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	'H-NMR: 1.40(3H, d, J=9Hz), 3.75(3H, s), 3.81-3.87(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.17-5.21(1H, m), 5.54(1H, s), 6.76-7.01(4H, m), 7.08-7.13(2H, m), 7.13-7.38(2H, m), 7.43-7.56(1H, m), 7.71(1H, s), 7.786(1H, s), 8.13(2H, d, J=9.2Hz), 8.44(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 630(M <sup>+</sup> , 1), 224(100), 82(56), 42(55)	114-118

【표 2b】

설시 예	R	X	Data ('H-NMR, MS)	mp(°C)
34	CF <sub>3</sub>	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 2.23, 2.03(6H, each s), 3.81-3.88(1H, m), 4.90-4.97(1H, m), 5.18-5.22(1H, m, J=7Hz), 5.56(1H, s), 6.77-6.86(2H, m), 7.10-7.18(4H, m), 7.24-7.28(1H, m), 7.48-7.52(1H, m), 7.72(1H, s), 8.42(1H, s), 8.43(2H, d, J= 8.8Hz), 8.20(2H, d, J= 8.8Hz, isomer), MS: 628(M <sup>+</sup> , 1), 224(58), 141(80), 127(93), 82(58), 42(100)	122-127
35	CF <sub>3</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'H-NMR: 1.40(3H, d, J=8.8Hz), 2.28(6H, s), 2.36(6H, s, isomer), 3.8(1H, m), 4.9(1H, m), 5.2(1H, m), 5.55(1H, s), 6.81-6.96(2H, m), 7.03-7.19(3H, m), 7.2-7.35(1H, m), 7.49-7.53(1H, m), 7.72(1H, s), 7.78(1H, s), 7.63(2H, d, J=8.08Hz), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 628(M <sup>+</sup> , 1), 224(77), 141(55), 127(55), 42(100)	148-154
36	CF <sub>3</sub>	4-t-Bu	'H-NMR: 1.29, 1.34(9H, s), 1.40(3H, d, J=7.2Hz), 3.80-3.87(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.18-5.21(1H, m, J=7Hz), 5.53(1H, s), 6.76-6.86(2H, m), 7.11(1H, d), 7.23-7.35(6H, m), 7.72(1H, s), 7.77(1H, s), 7.62(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.41(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 656(M <sup>+</sup> , 2), 433(99), 224(100)	132-134
37	H	4-OPh	'H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.17-5.21(1H, m, J=6.4Hz), 5.57(1H, s), 5.71-5.74(1H, d), 6.59-7.55(13H, m), 7.70(1H, s), 7.77(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, s), 8.42(1H, s, isomer) MS: 624(M <sup>+</sup> , 37), 368(64), 224(100), 141(54), 127(52), 82(60)	106-112
38	H	3-CH <sub>3</sub>	'H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 2.29(3H, s), 3.80-3.87(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.24(1H, m, J=7Hz), 5.57(1H, s), 5.72(1H, d), 6.76-6.85(2H, m), 7.08(2H, d), 7.21-7.35(4H, m), 7.43-7.55(1H, m), 7.71(1H, s), 7.78(1H, s), 8.14(2H, d, J=8.8Hz), 8.14(2H, d, J=8.8Hz, isomer), 8.40(1H, s), 8.42(1H, s, isomer); MS: 546(M <sup>+</sup> , 31), 308(100), 224(86), 82(46)	118-123
39	CF <sub>3</sub>	4-OEt	'H-NMR: 1.25-1.46(6H, m), 3.80-3.87(1H, m), 4.04(2H, q), 4.90-4.97(1H, m), 5.17-5.22(1H, m), 5.53(1H, s), 6.76-6.96(4H, m), 7.07-7.12(1H, m), 7.22-7.34(3H, m), 7.44-7.51(1H, m), 7.72(1H, s), 7.78(1H, s), 8.11(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 644(M <sup>+</sup> , 8), 406(82), 224(100.00)	118-123
40	H	4-Cl	'H-NMR: 1.39(3H, d, J=7Hz), 3.80-3.87(1H, m), 4.88-4.96, 1H, m), 5.13-5.23(1H, m, J=7.2Hz), 5.55(1H, s), 5.68(1H, d), 6.75-6.84(2H, m), 7.19-7.35(5H, m), 7.43-7.55(1H, m), 7.70(1H, s), 7.77(1H, s), 8.15(2H, d, J=9Hz), 8.15(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.40(1H, s), 8.42(1H, s, isomer) MS: 565(M <sup>+</sup> , 3), 224(100), 140(60), 126(60), 82(64)	118-127
41	H	4-F	'H-NMR: 1.39(3H, d, J=7Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.88-4.96(1H, m), 5.14-5.24(1H, m, J=7Hz), 5.56(1H, s), 5.69-5.72(1H, d), 6.74-6.84(2H, m), 6.91-7.02(2H, m), 7.23(2H, d), 7.33-7.40(2H, m), 7.43-7.55(1H, m), 7.70(1H, s), 7.77(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, s), 8.42(1H, s, isomer) MS: 550(M <sup>+</sup> , 3), 312(52), 223(93), 140(61), 126(60), 82(52)	106-108
42	H	4-CF <sub>3</sub>	'H-NMR: 1.41(3H, d, J=7.2Hz), 3.81-3.88(2H, m), 4.90-4.97(2H, m), 5.18-5.28(1H, m), 5.54(1H, s), 5.76(1H, d), 6.77-6.86(4H, m), 7.24(2H, d), 7.44-7.61(3H, m), 7.72(1H, s), 7.78(1H, s), 8.16(2H, d, J=8.8Hz), 8.18(2H, d, J=8.8Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.44(1H, s, isomer) MS: 581(M <sup>+</sup> , 1), 224(100)	

## 【표 2c】

실시예	R	Y	Data ( <sup>1</sup> H-NMR, MS)	mp(°C)
43	H	H	<sup>1</sup> H-NMR: 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.24(1H, m, J=6.8Hz), 5.57(1H, s), 5.74(1H, d), 6.76-6.85(2H, m), 7.14-7.55(8H, m), 7.71(1H, s), 7.78(1H, s), 8.15(2H, d), 8.17(1H, s, isomer), 8.41(1H, s); MS: 532(M <sup>+</sup> , 5), 293(100), 223(92), 140(49)	118-120
44	H	3-Cl	<sup>1</sup> H-NMR: 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 3.80-3.88(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.21(1H, m, J=6.8Hz), 5.56(1H, s), 5.66(1H, d), 6.76-6.84(2H, m), 7.12-7.27(5H, m), 7.41-7.55(2H, m), 7.71(1H, s), 7.78(1H, s), 8.15(2H, d, 8.1622H, d, isomer), 8.41(1H, s), 8.42(1H, s, isomer) MS: 566(M <sup>+</sup> , 1), 224(100), 140(54), 127(55), 82(54)	116-118
45	H	3-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.26(6H, d, J=6.2Hz), 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.42-4.48(1H, m, J=6.2Hz), 4.89-4.96(1H, m), 5.17-5.21(1H, m, J=7.2Hz), 5.56(1H, s), 5.71(1H, d), 6.69-6.85(3H, m), 6.94-7.12(2H, m), 7.17-7.26(3H, m), 7.47-7.51(1H, m), 7.71(1H, s), 7.78(1H, s), 8.15(2H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, s), 8.42(1H, s, isomer) MS: 590(M <sup>+</sup> , 7), 224(100), 141(57), 127(57), 82(63)	112-117
46	H	3-OCH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.39(3H, d, J=7Hz), 3.71(3H, s), 3.80-3.87(1H, m), 4.88-4.96(1H, m), 5.17-5.20(1H, m, J=7Hz), 5.56(1H, s), 5.71(1H, d), 6.70-6.84(3H, m), 6.98-7.14(2H, m), 7.18-7.26(3H, m), 7.42-7.50(1H, m), 7.70(1H, s), 7.78(1H, s), 8.14(2H, d, J=9Hz), 8.15(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.40(1H, s), 8.41(1H, s, isomer) MS: 562(M <sup>+</sup> , 13), 324(81), 224(100), 140(74)	118-120
47	H	4-Et	<sup>1</sup> H-NMR: 1.18(3H, t, J=7.6Hz), 1.39(3H, d, J=7Hz), 2.60(2H, q, J=7.6Hz), 3.81-3.88(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.17-5.21(1H, m, J=7Hz), 5.58(1H, d), 5.73(1H, d), 6.79-6.85(2H, m), 7.08-7.34(6H, m), 7.46-7.51(1H, m), 7.70(1H, s), 7.78(1H, s), 8.14(2H, d, J=9Hz), 8.41(1H, s), 8.42(1H, s, isomer); MS: 560(M <sup>+</sup> , 28), 559(64), 337(53), 321(78), 224(100), 140(71)	112-114
48	H	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.40(3H, d, J=7Hz), 2.12-2.32(6H, s, s), 3.88(1H, m), 4.90(1H, m), 5.2(1H, m), 5.55(1H, s), 5.68(1H, d), 6.76-6.86(2H, m), 7.03-7.26(5H, m), 7.46-7.51(1H, m), 7.71(1H, s), 7.79(1H, s), 8.14(2H, d, J=8.8Hz), 8.42(1H, s); MS: 560(M <sup>+</sup> , 15), 224(96), 127(50), 32(100)	
49	CF <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR: 1.40(3H, d, J=7.2Hz), 2.382(3H, s), 3.80-3.87(1H, m), 4.89-4.97(1H, m), 5.17-5.25(1H, m, J=7.4Hz), 5.53(1H, s), 6.76-6.86(2H, m), 7.08-7.32(6H, m), 7.44-7.56(1H, m), 7.72(1H, s), 7.77(1H, s), 8.1242H, d, J=8.6Hz), 8.19(2H, d, J=8.6Hz, isomer), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 614(M <sup>+</sup> , 1), 224(100)	130-133
50	CF <sub>3</sub>	4-n-Bu	<sup>1</sup> H-NMR: 0.92(2H, q), 1.38-1.66(8H, m), 2.58-2.68(2H, m), 3.80-3.87(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.24(1H, m, J=7Hz), 5.53(1H, s), 6.76-6.85(2H, m), 7.08-7.33(6H, m), 7.44-7.50(1H, m), 7.71(1H, s), 7.77(1H, s), 8.12(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz, isomer), 8.41(1H, s), 8.43(1H, s, isomer) MS: 656(M <sup>+</sup> , 17), 418(52), 224(100)	124-126
51	CF <sub>3</sub>	4-OPh	<sup>1</sup> H-NMR: 1.40(3H, d, J=6.8Hz), 3.79-3.89(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 5.14-5.25(1H, m), 5.53(1H, s), 6.76-7.40(13H, m), 7.44-7.56(1H, m), 7.71(1H, s), 7.76(1H, s), 8.12(2H, d, J=9Hz), 8.42(1H, s), 8.43(1H, s, isomer); MS: 693(M <sup>+</sup> , 1), 224(100)	120-123

8&gt;

제조 예 3:

(±)-1-[3-(4-히드록시페닐)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-[(1H)1,2,4-트리아졸-1-일]-프로판-2-올의 합성

- 129> 단계 1) 2-[3-(4-벤질옥시페닐)-1,2,4-트리아졸-1일]-1-(2,4-디플루오르페닐)에탄온의 합성
- 130> 2-클로로-2',4'-디플루오르아세토페논 5g(26.2mmol)과 3-(4-벤질옥시페닐)-1H-1,2,4-트리아졸 6.585g(26.2mmol)을 메탄올 40ml에 녹인 후 트리에틸아민 4ml (28.8mmol)을 첨가하여 12시간 가열 환류시켰다. 반응이 끝나면 반응액을 증발시킨 후 에틸아세테이트와 물을 부가하고 유기층을 추출하여 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하고 농축하여, 이를 관 크로마토그라피(에틸 아세테이트 :  $\text{p}-\text{헥산} = 1 : 2$ )로 분리하여 표제 화합물 4.76g(백색고체, mp 142~143°C)을 44.8%의 수율로 얻었다.
- 31>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.12(s, 2H), 5.58(s, 1H), 5.6(s, 1H), 6.95-7.09(m, 4H), 7.32-7.44(m 5H), 8.01-8.09(m, 3H), 8.19(s, 1H) :
- 32> GC-MS m/z (relative intensity) : 405(13,  $\text{M}^+$ ), 140(21), 112(8), 90(100), 64(17)
- 33> 단계 2) 2-[3-(4-벤질옥시페닐)-1,2,4-트리아졸-1-일]-1-(2,4-디플루오르페닐)프로판-1온의 합성
- 4>  $\text{NaH}$ (60%) 0.517g(12.92mmol)을 건조된 DMF 30ml에 혼탁시킨 다음, 여기에, 상기 단계 1에서 얻은 2-[3-(4-벤질옥시페닐)-1,2,4-트리아졸-1일]-1-(2,4-디플루오르페닐)에탄온 (4.86g, 12mmol)을 건조된 DMF 30ml에 녹인 것을 첨가하여 0°C에서 1시간 교반하였다. 반응액에 메틸요오드 (2.0g, 14mmol)를 부가하고, 얼음욕을 제거하여 상온에서 2.5시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 물과 에틸아세테이트를 부가하고 유기층을 추출하여 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하고 농축하여 관 크로마토그라피(용리액; 에틸아세테이트 :  $\text{p}-\text{헥산} = 2 : 1$ )로 출발물질을

제거한 후, 용리액을 에틸아세테이트로 변환하여 흰색 고상 생성물 3.9g(mp 80~97°C)을 79.2%의 수율로 얻었다.

135>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.84(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 5.09(s, 2H), 5.94(q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.93~7.03(m, 4H), 7.31~7.45(m, 5H), 8.89~8.02(m, 3H), 8.28(s, 1H)

136> GC-MS m/z (relative intensity) : 419(100,  $M^+$ ), 292(10), 141(53), 113(19), 90(83), 65(31), 56(39)

37> 단계 3) ( $\pm$  2-(2,4-디플루오르페닐)-3-메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-메틸)옥시란의 합성

38>  $\text{NaH}$ (60%) 0.756g(18.9mmol)을 건조된  $\text{DMSO}$  30m1에 녹인 후 트리메틸설록시늄 요오다이드 4.161g(18.9mmol)을 부가하여 상온에서 1시간 교반하였다. 반응액에 상기 단계 2에서 얻은 2-[3-(4-벤질옥시페닐)-1,2,4-트리아졸-1-일]-1-(2,4-디플루오르페닐)프로판-1온 3.95g(9.42mmol)을 건조된  $\text{DMSO}$  20m1에 녹여 적가하고 상온에서 3시간 교반시켰다. 반응이 종결되면 물과 에틸아세테이트를 부가하고 유기층을 추출하여 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켜 용매를 감압 농축하고 더 이상 정제하지 않고 다음 반응을 진행시켰다.

19>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.62(d,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1.68~3.22(m, 2H), 4.80~5.10(m, 1H), 5.11(s, 2H), 6.70~7.45(m, 10H), 7.95~8.06(m, 3H)

0> GC-MS m/z (relative intensity) : 433(70,  $M^+$ ), 140(34), 127(32), 90(100), 65(21)

- 141> 단계 4) (±) 2-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]-4-[(4-벤질옥시)페닐]-3(1H)-1,2,4-트리아졸의 합성의 합성
- 142> NaH(60%) 0.454g(11.34mmol)를 건조된 DMF 10m1에 녹인 후, 1,2,4-트리아졸 0.783g(11.34mmol)를 부가하여 상온에서 1시간 교반하였다. 상기 단계 3)에서 얻은 (±) 2-(2,4-디플루오르페닐)-3-메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-메틸)옥시란 4.91g (11.34mmol)을 건조된 DMF 15m1에 녹여, 상기 반응액에 적가한 후, 50°C에서 12시간 교반하였다. 반응이 끝나면 물과 에틸아세테이트를 부가하고 유기층을 추출하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 수분을 제거한 후, 농축하여 관 크로마토그라피(용리액: 에틸아세테이트 : n-헥산 = 2 : 1)로 출발물질을 제거한 후, 용리액을 변환하여(EA : MeOH = 19 : 1) 정제하여 흰색 고체의 라세미체 화합물 1.742g (36.7%)을 얻었다.
- 143> <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.77(d, J = 6.8Hz, 3H), 4.59(d, J = 14Hz, 1H), 4.94(d, J = 14Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 5.12(q, J = 6.8Hz, 1H), 5.62(s, 1H), 6.52 ~ 6.75(m, 2H), 7.00(d, J = 8.6H, 2H), 7.08 ~ 7.21(m, 1H), 7.31 ~ 7.45(m, 6H), 7.85(s, 1H), 7.89(d, J = 8.8H, 2H), 8.38(s, 1H); MS (m/z) : 502(8, M<sup>+</sup>), 420(2), 264(61), 223(15), 140(4), 126(8), 90(100)
- 4> 단계 5) (±) 2-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]-4-[(4-히드록시)페닐]-3(1H)-1,2,4-트리아졸의 합성

145> 수소화 반응용기에서 상기 단계 4)에서 얻은 (b)

2-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]-4-[(4-벤질옥시)페닐]-3(1H)-1,2,4-트리아졸 4.573g (9.36mmol)을 메탄을 100ml, 에틸 아세테이트 70ml 혼합용매에 녹인 후, Pd(C)(10%)을 측매량 첨가하고 수소가스를 채워 12시간 정도 반응시켰다. 반응이 끝나면 셀라이트(Cellite) 545를 이용하여 여과하고, 여액을 감압 증발시켜 얻어진 잔류물을 관 크로마토그라피(용리액; 에틸아세테이트 : n-헥산 = 19 : 1)를 이용하여 생성물 3.653g(흰색고체, mp 120~127°C)을 97%의 수율로 얻었다.

46>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : δ 4.49(dd,  $J = 14.4, 22.2\text{Hz}$ , 2H), 4.72(d,  $J = 12.4\text{Hz}$ , 2H), 5.74(s, 1H), 6.69–6.85(m, 4H), 7.47–7.35(m, 1H), 7.796–7.86(m, 3H), 7.99(s, 1H), 8.14(s, 1H), 9.36(br s, 1H)

47> MS m/z (상대 강도) : 398(12,  $M^+$ ), 316(23), 224(69), 174(100), 141(27), 126(44), 119(75), 82(36), 55(13)

48> 실시예 52 내지 59: (b)2-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]-4-[(4-히드록시)페닐]-3(1H)-1,2,4-트리아졸과 비닐플루오라이드 화합물과의 반응에 의한 화학식 1b의 화합물의 합성

9> 건조된 아세토니트릴 20ml에 NaH(60%) 13.3mg(0.331mmol)을 첨가한 후, 상기 제조예 3에서 얻은 1-[3-(4-히드록시페닐)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-[(1H)1,2,4-트리아졸-1일]-프로판-2-올 110mg(0.276mmol)을 넣어 상온에서 1시간 교반하였다. 반응액에

비닐 플루오라이드 1당량을 부가한 후 50°C에서 12시간 교반시켰다. 반응이 끝나면 반응액에  
톨과 에틸 아세테이트를 부가하고 유기층을 추출하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 수분을 제거하고 농축하여  
관 크로마토그라피(에틸 아세테이트 : n-헥산 = 2 : 1)로 분리하여 생성물을 얻었다.

150> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.29(s, 3H), 3.84(d, J = 14Hz, 1H),  
4.93(d, J = 14Hz, 1H), 5.19(q, J = 7Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 5.71(d, J = 5.8Hz, 1H),  
{5.34(d, J = 32Hz, 1H)}, 6.76–7.68(m, 9H), 7.72–8.43(m, 5H)

51> MS (m/z) : 546(28, M<sup>+</sup>), 323(69), 308(100), 224(37), 141(30), 127(48), 103(28),  
82(26)

52> 상기와 유사하게 실시하여 하기 표 3에 나타낸 바와 같은 다양한 화합물들을  
제조하였다.

【표 3a】

실험 예	R	X	Data ( <sup>1</sup> H-NMR, MS)	mp(°C)
52	H	.3-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.29(s, 3H), 3.84(d, J = 14Hz, 1H), 4.93(d, J = 14Hz, 1H), 5.19(q, J = 7Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 5.71(d, J = 5.8Hz, 1H), {5.34(d, J = 32Hz, 1H)}, 6.76-7.68(m, 9H), 7.72-8.43(m, 5H); MS (m/z) : 546(28, M <sup>+</sup> ), 323(69), 308(100), 224(37), 141(30), 127(48), 103(28), 82(26)	126~127
53	H	3-Cl	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 1.41(d, J = 7Hz, 3H), 3.86(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.94(d, J = 14.6Hz, 1H), 5.20(q, J = 6.6Hz, 1H), 5.55(s, 1H), 5.68(d, J = 5.6Hz, 1H), 6.76-8.43(m, 14H); MS (m/z) : 378(1, M <sup>+</sup> -88), 328(4), 224(31), 141(29), 127(33), 103(27), 82(55), 55(31), 42(100)	119~121
54	H	H	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 1.40(d, J = 7Hz, 3H), 3.84(d, J = 14Hz, 1H), 4.93(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.19(q, J = 7Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 5.75(d, J = 5.8Hz, 1H), {5.38(d, J = 32Hz, 1H)}, 6.76-7.56(m, 10H), 7.71(s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.41(s, 1H); MS (m/z) : 532(32, M <sup>+</sup> ), 450(16), 309(83), 294(100), 240(25), 224(82), 141(81), 127(81), 109(43), 82(31)	116~117
55	CF <sub>3</sub>	H	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 1.39(d, J = 7Hz, 3H), 3.83(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.92(d, J = 14Hz, 1H), 5.18(q, J = 7Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 6.76 ~ 7.55(m, 10H), 7.71-8.43(m, 5H); MS (m/z) : 602(4, M <sup>+</sup> +2), 601(14), 600(5), 518(10), 377(54), 362(50), 308(16), 224(100), 141(23), 127(23), 103(8), 82(8)	128~129
56	H	4-F	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.85(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.93(d, J = 14Hz, 1H), 5.20(q, J = 7Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 5.72(d, J = 5.4Hz, 1H), {5.37(d, J = 28Hz, 1H)}, 6.76-7.56(m, 9H), 7.71(s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.42(s, 1H); MS (m/z) : 550(14, M <sup>+</sup> ), 327(62), 312(82), 224(46), 154(10), 141(56), 127(100), 103(28), 82(18)	129~130
57	CF <sub>3</sub>	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.85(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.94(d, J = 14Hz, 1H), 5.20(q, J = 6.8Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 5.95(s, 2H), {6.00(s, 2H)}, 6.73-7.56(m, 8H), 7.72(s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.15(s, 1H), {8.21(s, 1H)}, 8.42(s, 1H), {8.44(s, 1H)}; MS (m/z) : 644(100, M <sup>+</sup> ), 562(19), 420(57), 406(58), 224(47), 141(49), 127(49), 103(16)	113~114
58	CF <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 1.41(d, J = 7.4Hz, 3H), 3.76(s, 3H), {3.84(s, 3H)}, 3.84(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.94(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.20(q, J = 7.4Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 6.77-7.52(m, 9H), 7.73(s, 1H), 7.78(s, 1H), 8.10(s, 1H), {8.17(s, 1H)}, 8.15(s, 1H), {8.22(s, 1H)}, 8.42(s, 1H), {8.44(s, 1H)}; MS (m/z) : 630(0.6, M <sup>+</sup> ), 548(5), 407(54), 338(16), 224(100), 141(23), 127(26), 82(27)	122
59	CF <sub>3</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 1.41(d, J = 7Hz, 3H), 3.85(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.94(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.20(q, J = 7.4Hz, 1H), 5.53(s, 1H), 6.77-7.52(m, 8H), 7.72-8.44(m, 5H); MS (m/z) : 669(0.4, M <sup>+</sup> ), 586(3), 429(18), 376(11), 224(100), 141(33), 127(28), 103(17), 82(33)	139~141

4&gt;

## 제조 예 4:

1-[3-(4-히드록시페닐)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-[(1H)1,2,4-트리아졸-1-일]-프로판-2-올의 합성

- 155> 단계 1) 1-(2,4-디플루오르페닐)-2-(1,2,4-트리아졸-1-일)-에탄온의 합성
- 156> 1-클로로-2',4'-디플루오르아세토페논(65g, 0.341mol)과 1,2,4-트리아졸(24.3g, 0.344mol)을 메탄올 450ml에 녹인 후, 트리에틸아민 48ml(0.344mol)을 첨가하고 14시간 정도 환류시켰다. 반응이 끝나면 반응액을 농축한 다음, 에틸 아세테이트와 물을 부가하고 유기층을 추출하여 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음 용매를 감압 증발시켜 얻어진 잔류물을 관 크로마토그래피(용리액; 에틸 아세테이트 : *n*-헥산 = 1 : 2)를 이용하여 표제 화합물 46.17g (60.6%)을 얻었다.
- 57> 용점: 100~102°C
- 58>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : δ 5.56(d,  $J = 3.4\text{Hz}$ , 2H), 6.90~7.16(m, 2H), 7.95~8.07(m, 1H), 7.97(s, 1H), 8.16(s, 1H);
- 59> GC-MS m/z (상대 강도) : 223(34,  $\text{M}^+$ ), 140(100), 112(70), 62(48)
- 60> 단계 2) 2-(2,4-디플루오르페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸옥시란의 합성
- 61> 3구 등근 플라스크에서 NaH(60%) 2.509g(62.7mmol)을 건조된 DMSO 150ml에 녹인 후 트리메틸су阜소늄 요다이드(trimethylsulfoxonium iodide) 13.81g(62.7mmol)을 첨가하여, 상온에서 1시간 교반하였다. 반응액에, 상기 단계 1에서 합성한 1-(2,4-디플루오르페닐)-2-1,2,4-트리아졸-1-일-에탄온 7g (31.36 mmol)을 건조된 DMSO 50ml에 녹인 것을 적가 한 후 상온에서 12시간 교반하였다. 반응이 끝나면 물과 에틸 아세테이트를 부가하고 유기층을 추출한 후 무수 황

산마그네슘으로 건조시킨 다음 용매를 감압 증발시켜 얻어진 잔류물을 더 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

62>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.86–3.93(m, 2H), 4.51(d,  $J = 14.6\text{Hz}$ , 1H), 4.83(d,  $J = 14.8\text{Hz}$ , 1H), 6.76–7.51(m, 3H), 7.87(s, 1H), 8.07(s, 1H);

63> MS m/z (상대 강도) : 237(5,  $M^+$ ), 168(8), 140(100), 126(33), 82(19)

64> 단계 3)

1-[3-(4-벤질옥시페닐)-[(1H)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-[1,2,4-트리아졸-1-일]-프로판-2-올의 합성

65>  $\text{NaH}(60\%)$  1.5053g(37.6mmol)를 건조된 DMF 80m1에 녹인 후, 3-(4-벤질옥시페닐)-1H-[1,2,4]-트리아졸 8.265g(32.9mmol)를 첨가하여 상온에서 1시간 교반시켰다. 반응액에, 상기 단계 2에서 합성한 2-(2,4-디플루오르페닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸옥시란을 건조된 DMF 15m1에 녹여서 천천히 적가하고,  $50^\circ\text{C}$ 에서 14시간 교반시켰다. 반응이 종결되면 물과 에틸 아세테이트를 부가하고 유기층을 추출하여 무수  $\text{MgSO}_4$ 로 수분을 제거하고 농축하여 관 크로마토그라피 (용리액; 에틸 아세테이트 : n-헥산 = 2 : 1)로 출발물질을 제거한 후, 용리액을 (EA :  $\text{MeOH} = 19 : 1$ )로 변환시켜 표제 화합물을 흰색 고상 물질로서 4.9g ( $\text{mp } 144\text{--}147^\circ\text{C}$ )을 32% 수율로 얻었다.

66>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  4.48(dd,  $J = 14.2, 24\text{Hz}$ , 2H), 4.74(dd,  $J = 14.4, 6\text{Hz}$ , 2H), 5.11(s, 2H), 5.62(s, 1H), 6.76–6.85(m, 2H), 7.04(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.32–7.48(m, 6H), 7.86(s, 1H), 7.92–8.10(m, 4H);

102000055590

출력 일자: 2004/2/23

167> MS m/z (상대 강도) : 488(2, M<sup>+</sup>), 264(7), 140(4), 126(9), 119(2), 90(100)

168> 단계 4)

1-[3-(4-히드록시페닐)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-[(1H)1,2,4-트리아졸-1일]-프로판-2-올의 합성

169> 수소화 반응용기에서 상기 단계 3에서 얻은 1-[3-(4-벤질옥시페닐)-[(1H)1,2,4-트리아졸-1-일]-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-[1,2,4-트리아졸-1-일]-프로판-2-올 4.573g(9.36mmol)을 메탄올 100ml, 에틸 아세테이트 70ml 혼합용매에 녹인 후, Pd(C)(10%)을 촉매량 첨가하고 수소가스를 채워 12시간 정도 반응시켰다. 반응이 끝나면 셀라이트 545를 이용하여 여과하고, 여액을 감압 증발시켜 얻어진 잔류물을 관 크로마토그라피(용리액: 에틸아세테이트 : n-헥산 = 19 : 1)를 이용하여 생성물 3.653g(흰색고체, mp 120~127°C)을 97%의 수율로 얻었다.

70> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.49(dd, J = 14.4, 22.2Hz, 2H), 4.72(d, J = 12.4Hz, 2H), 5.74(s, 1H), 6.69~6.85(m, 4H), 7.47~7.35(m, 1H), 7.796~7.86(m, 3H), 7.99(s, 1H), 8.14(s, 1H), 9.36(br s, 1H)

71> MS m/z (상대 강도) : 398(12, M<sup>+</sup>), 316(23), 224(69), 174(100), 141(27), 126(44), 119(75), 82(36), 55(13)

'2> 실시예 60 내지 83: 1-[3-(4-히드록시페닐)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-[(1H)1,2,4-트리아졸-1일]-프로판-2-올과 비닐 플루오라이드와의 반응을 통한 화학식 1b 화합물의 제조

- 173> 건조된 아세토니트릴 20ml에 NaH(60%) 13.3mg(0.331mmol)을 첨가한 후, 1-[3-(4-히드록시페닐)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-[(1H)1,2,4-트리아졸-1일]-프로판-2-올 110mg(0.276mmol)을 넣어 상온에서 1시간 교반하였다. 반응액에 비닐 플루오라이드 1당량을 부가한 후 치환기에 따라 다른 조건(X = H인 것은 50℃에서 밤새, X = CF<sub>3</sub>인 것은 상온에서 밤새)으로 반응시켰다. 반응이 끝나면 반응액에 물과 에틸아세테이트를 부가하고 유기층을 추출하여 무수 MgSO<sub>4</sub>로 수분을 제거하고 농축하여 관 크로마토그라피(에틸 아세테이트 : n-헥산 = 2 : 1)로 분리하여 생성물을 얻었다.
- 74> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.27(s, 3H), {2.32(s, 3H)}, 4.48 ~ 4.61(m, 2H), 4.83(d, J = 14.4Hz, 2H), 5.56(s, 1H), 5.69(d, J = 6Hz, 1H), {5.34(d, J = 28.6Hz, 1H)}, 6.71-7.48(m, 9H), 7.83(s, 1H), 7.97-8.06(m, 4H)
- '5> MS (m/z) : 532(31, M<sup>+</sup>), 449(8), 308(22), 253(18), 224(100), 159(26), 141(25), 127(60), 82(43)
- 6> 상기 공정과 유사하게 수행하여 하기 표 4에 기재된 화합물들을 합성하였다.
- 7>

【표 4a】

실시 예	R	X	Data ( <sup>1</sup> H-NMR, MS)	mp(°C)
60	H	4-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 2.27(s, 3H), {2.32(s, 3H)}, 4.48 ~ 4.61(m, 2H), 4.83(d, J = 14.4Hz, 2H), 5.56(s, 1H), 5.69(d, J = 6Hz, 1H), {5.34(d, J = 28.6Hz, 1H)}, 6.71~7.48(m, 9H), 7.83(s, 1H), 7.97~8.06(m, 4H) MS (m/z) : 532(31, M <sup>+</sup> ), 449(8), 308(22), 253(18), 224(100), 159(26), 141(25), 127(60), 82(43)	80-82
61	H	4-OCH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 3.76(s, 3H), {3.81(s, 3H)}, 4.42~4.58(m, 2H), 4.75(d, J = 14.2Hz, 2H), 5.61(s, 1H), 5.70(d, J = 5.8Hz, 1H), {5.36(d, J = 32Hz, 1H)}, 6.73~6.88(m, 4H), 7.17~7.50(m, 5H), 7.86(s, 1H), 7.98~8.11(m, 4H) MS (m/z) : 548(3, M <sup>+</sup> ), 324(3), 224(67), 167(37), 139(100), 127(80), 102(25), 82(70)	
62	H	H	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.41 ~ 4.54(m, 2H), 4.72(dd, J = 14.2, 3Hz, 2H), 5.70(s, 1H), 5.71(d, J = 8.6Hz, 1H), {5.35(d, J = 28Hz)}, 6.63~7.49(m, 10H), 7.82(s, 1H), 7.99~8.05(m, 4H); MS (m/z) : 518(4, M <sup>+</sup> ), 436(2), 294(26), 224(100), 141(11), 127(16), 102(11), 82(21)	85-86
63	H	4-Cl	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.43 ~ 4.55(m, 2H), 4.75(dd, J = 14.4, 4.2Hz, 2H), 5.57(s, 1H), 5.68(d, J = 5.8Hz, 1H), {5.30(d, J = 28.4Hz)}, 6.73~7.47(m, 9H), 7.85(s, 1H), 7.99~8.07(m, 4H); MS (m/z) : 552(2, M <sup>+</sup> ), 470(5), 329(24), 273(15), 224(100), 142(44), 127(77), 102(28), 82(34)	96-97
64	H	3-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 2.29(s, 3H), {2.35(s, 3H)}, 4.42 ~ 4.79(m, 4H), 5.56(s, 1H), 5.70(d, J = 6.2Hz, 1H), {5.35(d, J = 28.8Hz, 1H)}, 6.73~7.51(m, 9H), 7.86(s, 1H), 8.00~8.08(m, 4H); MS (m/z) : 532(3, M <sup>+</sup> ), 449(2), 309(13), 253(22), 224(100), 141(38), 127(97), 102(47), 82(61)	86-87
65	CF <sub>3</sub>	H	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.44~4.46(m, 2H), 4.75(dd, J = 14.2, 5.8Hz, 2H), 5.53(s, 1H), {5.56(s, 1H)}, 6.72~7.47(m, 10H), 7.86(s, 1H), 7.97~8.09(m, 4H); MS (m/z) : 586(3, M <sup>+</sup> ), 504(4), 362(10), 308(4), 224(100), 140(20), 127(38), 103(9), 82(31)	76-77
66	CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 2.32(s, 3H), {2.38(s, 3H)}, 4.44 ~ 4.46(m, 2H), 4.69 ~ 4.79(m, 2H), 5.56(s, 1H), {5.59(s, 1H)}, 6.73 ~ 7.51(m, 9H), 7.85(s, 1H), 7.97 ~ 8.08(m, 4H); GC-MS (m/z) : 600(6, M <sup>+</sup> ), 518(4), 378(8), 224(100), 141(38), 127(64), 82(45)	80-81
67	CF <sub>3</sub>	4-Cl	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.45 ~ 4.55(m, 2H), 4.70 ~ 4.81(m, 2H), 5.54(s, 1H), {5.56(s, 1H)}, 6.72 ~ 7.51(m, 9H), 7.86(s, 1H), 7.97 ~ 8.10(m, 4H); GC-MS (m/z) : 621(0.2, M <sup>+</sup> ), 538(2), 396(3), 224(100), 141(25), 127(43), 103(114), 82(31)	117-118
68	CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.45 ~ 4.56(m, 2H), 4.70 ~ 4.81(m, 2H), 5.52(s, 1H), {5.54(s, 1H)}, 6.77 ~ 7.65(m, 9H), 7.86(s, 1H), 7.97 ~ 8.11(m, 4H); GC-MS (m/z) : 635(4, M <sup>+</sup> -19), 572(4), 551(9), 429(8), 223(100), 140(29), 126(41), 81(43)	94-95
69	CF <sub>3</sub>	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.50(dd, J = 14.1, 6.7Hz, 2H), 4.76(dd, J = 14, 5.8Hz, 2H), 5.54(s, 1H), 5.96(s, 2H), {6.01(s, 2H)}, 6.71 ~ 7.52(m, 8H), 7.86(s, 1H), 7.98 ~ 8.09(m, 4H); GC-MS (m/z) : 630(6, M <sup>+</sup> ), 547(5), 223(100), 175(4), 140(15), 126(30), 81(37)	
70	CF <sub>3</sub>	(Thiophene)	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.49(dd, J = 14, 5.2Hz, 2H), 4.76(dd, J = 14.2, 6.2Hz, 2H), 5.53(s, 1H), 6.74 ~ 7.47(m, 8H), 7.86(s, 1H), 8.01 ~ 8.09(m, 4H); GC-MS (m/z) : 592(2, M <sup>+</sup> ), 509(6), 367(12), 223(100), 140(27), 126(49), 103(11), 81(47)	106-107

## 【표 4b】

설시예	R	X	Data ('H-NMR, MS)	mp(°C)
71	CF <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 2.32(s, 3H), {2.39(s, 3H)}, 4.51 ~ 4.73(m, 4H), 5.52(s, 1H), {5.54(s, 1H)}, 6.77 ~ 7.49(m, 9H), 7.86(s, 1H), 7.97 ~ 8.08(m, 4H) GC-MS (m/z) : 600(10, M <sup>+</sup> ), 517(3), 376(17), 223(100), 140(32), 126(54), 81(62)	
72	CF <sub>3</sub>	3-Cl	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.45 ~ 4.56(m, 2H), 4.71 ~ 4.81(m, 2H), 5.48(s, 1H), 6.77 ~ 7.47(m, 9H), 7.87 ~ 8.10(m, 5H) GC-MS (m/z) : 620(1, M <sup>+</sup> ), 223(38), 140(12), 127(14), 81(23), 43(100)	
73	CF <sub>3</sub>	3-F	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.60(dd, J = 14.2, 5.8Hz, 2H), 4.76(dd, J = 14.4, 6.8Hz, 2H), 5.58(s, 1H), {5.60(s, 1H)}, 6.73 ~ 7.47(m, 9H), 7.85(s, 1H), 7.98 ~ 8.09(m, 4H) GC-MS (m/z) : 804(1, M <sup>+</sup> ), 521(3), 380(5), 325(4), 223(100), 140(18), 126(35), 81(43)	87-89
74	CF <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 3.75(s, 3H), {3.83(s, 3H)}, 4.49(dd, J = 14.2, 7Hz, 2H), 4.70(dd, J = 14.4, 6.2Hz, 2H), 5.52(s, 1H), {5.54(s, 1H)}, 6.73 ~ 7.47(m, 9H), 7.85(s, 1H), 7.97 ~ 8.08(m, 4H) GC-MS (m/z) : 616(3, M <sup>+</sup> ), 595(16), 391(11), 372(19), 223(100), 168(16), 140(37), 126(66), 81(84), 54(38)	79-80
75	H	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 2.25(s, 6H), {2.32(s, 6H)}, 4.43 ~ 4.79(m, 4H), 5.55(s, 1H), 5.67(d, J = 6Hz, 1H), {5.32(d, J = 28Hz, 1H)}, 6.74 ~ 7.47(m, 8H), 7.86(s, 1H), 7.99 ~ 8.08(m, 4H) GC-MS (m/z) : 546(15, M <sup>+</sup> ), 463(12), 322(64), 266(13), 223(100), 140(44), 136(61), 126(69), 103(14), 81(91), 55(50)	92-93
76	H	3-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 1.26(d, J = 6Hz, 6H), {1.24(d, J = 6.2Hz, 6H)}, 4.37 ~ 4.78(m, 5H), 5.55(s, 1H), 5.70(d, J = 5.8Hz, 1H), {5.32(d, J = 28Hz, 1H)}, 6.69 ~ 7.43(m, 9H), 7.84 ~ 8.07(m, 5H) GC-MS (m/z) : 576(6, M <sup>+</sup> ), 555(18), 444(8), 310(16), 290(48), 223(92), 140(62), 126(73), 81(100)	85-86
77	H	4-F	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.43-4.79(m, 4H), 5.57(S, 1H), 5.71(d, J = 5.6Hz, 1H), {5.33(d, J = 30Hz, 1H)}, 6.76-7.47(m, 9H), 7.86(s, 1H), 8.03 ~ 8.08(m, 4H); MS (m/z) : 536(24, M <sup>+</sup> ), 454(8), 312(23), 224(100), 140(15), 127(60), 81(46)	97-98
78	H	3-Cl	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.42-4.80(m, 4H), 5.53(s, 1H), 5.66(d, J = 5.4Hz, 1H), {5.29(d, J = 30Hz, 1H)}, 6.78-7.60(m, 9H), 7.87(s, 1H), 8.01-8.08(m, 4H); MS (m/z) : 552(11, M <sup>+</sup> ), 470(4), 328(9), 224(100), 141(14), 127(26), 82(30)	100-101
79	H	3-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 2.31(s, 3H), {2.37(s, 3H)}, 4.43-4.79(m, 4H), 5.54(s, 1H), 5.66(d, J = 5.4Hz, 1H), {5.28(d, J = 24Hz, 1H)}, 6.78-7.47(m, 9H), 7.87(s, 1H), 8.01-8.08(m, 4H); MS (m/z) : 566(20, M <sup>+</sup> ), 484(4), 343(9), 287(6), 224(100), 157(17), 141(14), 127(35), 103(16), 82(42), 55(52)	98-99
80	H	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)-	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.42-4.79(m, 4H), 5.56(s, 1H), 5.68(d, J = 5.6Hz, 1H), {5.33(d, J = 30Hz, 1H)}, 5.91(s, 1H), 5.91(s, 1H), {5.96(s, 1H)}, 5.97(s, 1H), 6.71-7.51(m, 8H), 7.86(s, 1H), 7.89-8.09(m, 4H); MS (m/z) : 562(90, M <sup>+</sup> ), 515(10), 224(100), 181(33), 153(45), 140(37), 127(60), 82(47), 57(40), 55(46)	89-90
81	CF <sub>3</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 2.28(s, 6H), 4.44-4.86(m, 4H), 5.55(s, 1H), {5.57(s, 1H)}, 6.77-7.48(m, 8H), 7.86(s, 1H), 7.98-8.09(m, 4H); MS (m/z) : 614(14, M <sup>+</sup> ), 532(5), 391(18), 224(100), 140(22), 127(48), 81(13), 55(53)	83-84
82	H	4-n-Bu	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 0.89(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.22 ~ 1.60(m, 4H), 2.55(t, J = 7.4Hz, 2H), 4.42-4.79(m, 4H), 5.56(s, 1H), 5.72(d, J = 5.6Hz, 1H), {5.37(d, J = 28Hz, 1H)}, 6.77-7.33(m, 9H), 7.86(s, 1H), 7.99-8.09(m, 4H); MS (m/z) : 574(27, M <sup>+</sup> ), 492(3), 351(4), 224(53), 141(18), 131(40), 126(95), 103(26), 81(100), 55(57)	87-89
83	H	(Thiophene)	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) : δ 4.49-4.79(m, 4H), 5.56(s, 1H), 6.03(d, J = 3.2Hz, 1H), {5.64(d, J = 28Hz, 1H)}, 6.77-7.26(m, 8H), 7.86(s, 1H), 8.00-8.08(m, 4H); MS (m/z) : 524(22, M <sup>+</sup> ), 442(2), 224(51), 140(12), 126(69), 114(70), 103(25), 95(27), 82(100), 75(30), 55(58)	84-85

9&gt;

제조예 5: (1R,2R)-2-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]-4-(4-히드록시페닐)-1,2,4-트리아졸-3-온의 합성

10&gt;

단계 1) 4-벤질옥시니트로벤젠의 합성

- 181> 4-니트로페놀 70g (0.503mol)를 아세톤 700ml에 녹인 후, 벤질브로마이드 86.07g(0.503mol)와 탄산칼륨 34.22g(0.2515mol)을 첨가한 후 6시간 환류시켰다. 반응종료후 여과하여 여액을 감압 증발시키고 물과 에틸아세테이트로 부가하고 유기층을 추출하여 소금물로 씻어준 후 유기층을 무수  $MgSO_4$ 로 수분을 제거하고 농축하여 얻어진 잔류물을 관 크로마토 그라피(용리액;에틸 아세테이트 : *n*-헥산 = 1 : 4)하여 생성물 111.88g(*m.p* = 102°C, Yield = 97%)을 얻었다.
- 82>  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz) : δ 5.16(s, 2H), 7.03(m, 2H), 7.35–7.44(m, 5H), 8.2(m, 2H);
- 33> MS (*m/z*) : 229(22,  $M^+$ ), 152(3), 114(3), 105(3), 91(100), 77(9), 65(90)
- 34> 단계 2) 4-벤질옥시페닐아민의 합성
- 35> 1L 1구 등근플라스크에 상기 단계 1에서 얻은 4-벤질옥시니트로벤젠 20.18g(0.088mol)을 에탄올 300ml에 녹인 후, 염화주석(Tin chloride(II))75.1g(0.396mol, 4.5eq)을 부가하고 65°C에서 90분간 교반시켰다. 반응이 끝나면 용매를 감압 증발시킨 후에 잔류물에 열음을 넣고 0.5N  $Na_2CO_3$  용액을 첨가하여 중화시켰다. 여과 후 얻어진 고체를 에탄올에 녹여서 다시 여과하여 얻어진 여액을 감압 농축하여 4-벤질옥시페닐아민 16.66g(95%)을 얻었다.
- 6>  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300MHz) : δ 3.35(br. s, 2H), 4.98(s, 2H), 6.61–6.83(m, 4H), 7.24–7.43(m, 5H);
- 7> MS (*m/z*) : 199(100,  $M^+$ ), 108(93), 91(85), 80(77), 65(57)

- 188> 단계 3) (4-벤질옥시페닐)카르바믹산 폐닐에스테르의 합성
- 189> 상기 단계 2에서 얻은 4-벤질옥시페닐아민 16.66g(0.0836mol)을 에틸 아세테이트 500ml에 녹인 후, 피리딘 7g (0.0877mol)을 넣어준 후, 폐닐 클로로포르메이트 13.75g(0.0877mol)를 에틸 아세테이트 30ml에 혼합하여 반응액에 천천히 떨어 뜨려주고 상온에서 2시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 물과 에틸 아세테이트를 첨가하여 추출한 후 5% 인산으로 씻어준 후 다시 무수  $MgSO_4$ 로 수분을 제거하였다. 여과하여 여액을 50ml정도 남을 때까지 농축하여 상온에 방치하여 침전물을 생성시켰다. 여과하여 얻어진 고체를 건조시켜 표제화합물 21.263g(수율= 79.6%)을 얻었다.
- .90>  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 200MHz) :  $\delta$  5.05(s, 2H), 6.92-6.97(m, 15H)
- .91> MS ( $m/z$ ) : 228(27,  $M^+-91$ ), 225(80), 94(74), 90(100), 77(55), 65(71)
- 92> 단계 4) (4-벤질옥시)페닐세미카르바지드의 합성
- 93> 상기 단계 3에서 얻은 (4-벤질옥시페닐)카르바믹산 폐닐에스테르 10.63g(0.03328mol)을 THF 60ml, 에탄올 60ml에 녹인 후 여기에 히드라진 히드레이트 3.33g(0.066mol)을 첨가한 후 80°C에서 2시간 반응시켰다. 반응액을 농축시킨 후 물을 첨가하여 침전시켰다. 결정을 여과해서, 고체를 차가운 에탄올로 씻어주고 건조시켰다. 여액은 다시 침전시킨 후 얻어지는 고체를 여과하여 함께 건조시켜 표제 화합물 7.89g( $m.p = 215-217^\circ C$ , 수율 = 92.2%)을 얻었다.
- .94>  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $DMSO-d_6$ , 200MHz) :  $\delta$  4.37(s, 2H), 6.18-6.23(m, 2H), 6.40(s, 1H), 6.67-6.78(m, 9H), 7.67(s, 1H);

- 195> MS (*m/z*) : 257(22, M<sup>+</sup>), 225(2), 199(11), 166(26), 135(2), 108(91), 91(100), 80(20), 65(19)
- 196> 단계 5) 3-(4-벤질옥시)페닐-1,2,4-트리아졸-5-온의 합성
- 197> 상기 단계 4에서 얻은 (4-벤질옥시)페닐세미카르바지드 7.895g(0.03069mol)를 DMF 70m1에 녹인 후 포름아미딘 아세테이트 15.97g(0.153mol), 초산 8.8m1(0.153mol)를 첨가하여 80℃에서 7시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 용매를 감압 농축한 후, 물을 첨가하여 침전시키고 여과하여 얻어진 고체는 재결정하여 표제 생성물 5.198g(*m.p* = 196-198℃, 수율 = 63.4%)을 얻었다.
- 198> <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) : δ 5.15(s, 2H), 7.09-7.56(m, 9H), 8.25(s, 1H), 11.87(s, 1H); MS (*m/z*) : 267(9, M<sup>+</sup>), 176(1), 108(2), 91(100), 65(17)
- 199> 단계 6) (1R,2R)-4-(4-벤질옥시페닐)-2-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸)-1일-프로필]-1,2,4-트리아졸-3-온의 합성
- 200> 상기 단계 5에서 얻은 3-(4-벤질옥시)페닐-1,2,4-트리아졸-5-온 8.2g (0.03067mol)을 무수 DMSO 250m1에 녹인 후, 여기에 소디움히드리드(NaH) 1.227g를 몇 번 나눠서 첨가한 후 50℃에서 1시간 교반시켰다. 반응액을 상온으로 냉각한 다음, 여기에, 상기 제조예 1에서 얻은 (2R,3S)-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-메틸-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-메틸)옥시란 7g(0.02788mol)을 무수 DMSO 50m1에 녹인 것을 천천히 넣어준 다음 80℃에서 30시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 상온으로 냉각시켜, 반응액에 얼음물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출

한 후, 물과 소금물로 씻어주고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 수분을 제거하여 농축한 후 관 크로마토그라피(용리액; 에틸아세테이트: n-헥산=1:1)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

- 01> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) : δ 1.17(d, J = 7.0Hz, 3H), 4.44(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.92(m, 2H), 5.18(s, 2H), 5.81(br. s, 1H), 6.83-7.67(m, 13H), 8.33(s, 1H), 8.53(s, 1H);
- 02> MS (m/z) : 518(2, M<sup>+</sup>), 294(46), 280(14), 224(100), 203(4), 176(6), 141(12), 127(10)
- 03> 단계 7) (1R,2R)-2-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1,2,4-트리아졸-1일)프로필]-4-(4-히드록시페닐)-1,2,4-트리아졸-3-온의 합성
- 04> 상기 단계 6에서 얻은 (1R,2R)-4-(4-벤질옥시페닐)-2-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1H-1,2,4-트리아졸)-1일-프로필]-1,2,4-트리아졸-3-온 6.25g을 메탄올 80ml, 에틸아세테이트 80ml에 녹인 후, Pd/C 축매량 첨가하고 수소반응기를 이용하여 수소가스를 주입한 후 12시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔류물을 관 크로마토그라피(용리액; 에틸아세테이트:n-헥산 = 9:1)로 정제하여 표제 화합물 2.424g(mp = 242°C)을 얻었다.
- 05> <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) : δ 1.16(d, J = 7.0Hz, 3H), 4.39(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.85(m, 1H), 4.86(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.77(br. s, 1H), 6.85-7.59(m, 8H), 8.30(s, 1H), 8.43(s, 1H), 9.74(s, 1H);

102-0055590

출력 일자: 2004/2/23

206> MS (m/z) : 428(0.8, M<sup>+</sup>), 346(9), 294(2), 273(1), 224(100), 204(57), 190(16), 178(7), 141(22)

207> 제조예 6: (1R,2R)-2-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1,2,4-트리아졸-1-일)프로필]-4-(4-히드록시페닐)-이미다졸-2-온의 합성

208> 단계 1) 1-(4-벤질옥시페닐)-3-(2,2-에톡시에틸)우레아의 합성

209> 상기 제조예 5의 단계 3에서 얻은 (4-벤질옥시페닐)카르바믹산 페닐에스테르

10.603g(0.0332mol), 2,2-디에톡시에틸아민 5.31g(0.03984mol), 피리딘 2.63g (0.03984mol)를 첨가한 후, 50°C에서 3시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 차게 식힌 후 결정을 침전시켜 여과한 후, 고체를 디이소프로필 에테르 : 페트롤리움 에테르(1:1) 용액으로 씻어준 후 건조시켜 생성물 11.1401g(m.p = 90.5°C, 수율 = 93.61%)을 얻었다.

210> <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) : δ 1.13(t, J = 7.0Hz, 6H), 3.16(dd, J = 5.40, 5.40Hz, 2H), 3.41-3.99(m, 4H), 4.47(t, J = 5.40Hz, 1H), 5.03(s, 2H), 5.97(t, J = 5.40Hz, 1H), 6.86-7.44(m, 9H), 8.38(s, 1H);

211> MS (m/z) : 358(12, M<sup>+</sup>), 313(3), 224(14), 21(99), 183(39), 141(13), 108(86), 103(100), 91(80), 75(46)

2> 단계 2) 3-(4-벤질옥시)페닐-이미다졸-2-온의 합성

- 13> 상기 단계 1에서 얻은 1-(4-벤질옥시페닐)-3-(2,2-에톡시에틸)우레아 11.14g(0.0311mol)을 MeOH 170ml에 녹인 후, 물 70ml를 첨가하고, 0.48N 염화수소 용액 78ml(1.2eq)를 첨가하여 상온에서 8시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 여과하여 얻어진 고체를 메탄올로 씻어 건조시키면 생성물 6.61g(*m.p.* = 164 ~ 166°C, 수율 = 79.8%)을 얻었다.
- 14>  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz) : δ 1.01(br. s, 1H), 5.12(s, 2H), 6.53–7.59(m, 11H)
- 15> MS (*m/z*) : 266(40, M<sup>+</sup>), 175(50), 148(9), 119(8), 91(100), 65(19)
- 16> 단계 3) (1*R*,2*R*)-1-(4-벤질옥시페닐)-3-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1,2,4-트리아졸-1일)프로필-이미다졸-2-온의 합성
- 17> 상기 단계 2에서 얻은 3-(4-벤질옥시)페닐-이미다졸-2-온 5.73g(0.0215mol)을 무수 DMSO 120ml에 녹인 후, NaH 0.86g(1.2eq)를 몇 번 나눠서 첨가한 후 상온에서 1시간 교반시켰다. 여기에, 상기 제조예 1에서 얻은 (2*R*,3*S*)-2-(2,4-디플루오르페닐)-3-메틸-2-(1*H*-1,2,4-트리아졸-1-일)-메틸)옥시란 4.5g(0.0179mol)을 무수 DMSO 30ml에 녹인 것을 천천히 넣어준 다음 80°C에서 30시간 반응시킨 다음, 반응이 끝나면 상온으로 냉각시켜, 반응액에 얼음물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출한 후, 물과 소금물로 씻어주고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 수분을 제거하여 농축한 후 관 크로마토그라피 (용리액: 에틸아세테이트: n-헥산=1:1)로 정제하여 생성물 3.52g(*mp* = 60–64°C)을 얻었다.
- 8>  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) : δ 1.22(d, *J* = 6.9Hz, 3H), 4.22(d, *J* = 14.1Hz, 1H), 4.94(q, *J* = 6.9Hz, 1H), 5.09(d, *J* = 14.1Hz, 1H), 5.11(m, 1H), 5.75(br. s, 1H), 6.58–7.53(m, 14H), 7.73(s, 1H), 7.89(s, 1H);

1020000055590

출력 일자: 2004/2/23

219> MS (m/z) : 517(3, M<sup>+</sup>), 435(3), 293(35), 127(12), 91(100)

220> 단계 4) (1R,2R)-1-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1,2,4-트리아졸-1일)프로필]-3-(4-히드록시페닐)-이미다졸-2-온의 합성

221> 상기 단계 3에서 얻은 (1R,2R)-1-(4-벤질옥시페닐)-3-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1,2,4-트리아졸-1일)프로필-이미다졸-2-온 3.52g을 메탄올 40ml와 에틸 아세테이트 40ml의 혼합 용매에 녹인 후, Pd/C 촉매량 첨가하고 수소반응기를 이용하여 수소가스를 주입한 후 12시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔류물을 관 크로마토그라피(용리액; 에틸아세테이트:n-헥산 = 9:1)로 정제하여 생성물 1.703g( $\text{mp} = 96\sim103^\circ\text{C}$ )을 얻었다.

222>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  1.15(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.61-3.79(m, 4H), 4.19(d,  $J = 14.4\text{Hz}$ , 1H), 4.91(m, 1H), 4.99(d,  $J = 14.4\text{Hz}$ , 1H), 5.62(br. s, 1H), 6.45-7.45(m, 9H), 7.68(s, 1H), 7.85(s, 1H);

223> MS (m/z) : 427(5, M<sup>+</sup>), 347(4), 345(7), 272(2), 224(13), 206(13), 205(100), 204(70), 203(97), 191(9), 489(4), 176(7), 160(3), 147(2), 134(3), 120(18), 107(4), 90(100)

224> 실시예 84 내지 120 : 히드록시페닐-1,2,4-트리아졸-3-온 화합물 또는 히드록시페닐-이미다졸-2-온 화합물과 비닐 스티렌의 일반적인 반응을 통한 화학식 1b 화합물의 합성

102000055590

출력 일자: 2004/2/23

- ?25> 건조된 DMF 10ml와 NaH(60%) 11.2mg(0.280mmol)을 혼합하고, 상기 제조예 5에서 합성한 (1R,2R)-2-[2-(2,4-디플루오르페닐)-2-히드록시-1-메틸-3-(1,2,4-트리아졸-1일)프로필]-4-(4-히드록시페닐)-1,2,4-트리아졸-3-온 100mg(0.233mmol)을 넣고 상온에서 1시간 교반하였다. 반응액에 3-메틸- $\beta$ , $\beta$ -디플루오르스티렌 43mg(0.28mmol)을 DMF 1ml에 녹인 용액을 부가한 다음 50°C로 가온하여 12시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 반응액에 물을 넣어 에틸 아세테이트로 추출하고, 소금물로 씻어준 후, 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 수분을 제거하고, 감압 농축하여 관 크로마토그라피(용리액; 에틸 아세테이트 :  $n$ -헥산 = 2 : 1)로 정제하여 생성물 36.6mg을 얻었다.
- ?26> <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1.29(d,  $J$  = 6.8Hz, 3H), 2.30(s, 3H), 4.36(d,  $J$  = 14.2Hz, 1H), 4.98-5.10(m, 2H), 5.46(br. s, 1H), 5.73(d,  $J$  = 5.8Hz, 1H), 5.22(d,  $J$  = 35.62Hz, 1H), 6.80-7.96(m, 14H);
- ?27> MS (m/z) : 562(2, M<sup>+</sup>), 480(5), 338(35), 224(100), 206(1), 169(4), 141(10)
- ?28> 상기 공정과 유사하게 제조예 5 또는 6에서와 같이하여 합성한 다양한 화합물을 이용하여 하기 표 5에 나타낸 화합물들을 제조하였다.

9>

【표 5a】

실시 예	R	X	A=B	Data ( <sup>1</sup> H-NMR, MS)	mp(°C)	<chem>*c1cc(F)c(cc1F)C(O)CN2C=NN=C2C(=O)N(A=B)c3ccc(Oc4cc(F)c(*)cc4)cc3</chem>
84	H	3-CH <sub>3</sub>	-N=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200MHz) : δ 1.29(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.30(s, 3H), 4.36(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.98~5.10(m, 2H), 5.46(br. s, 1H), 5.73(d, J = 5.8Hz, 1H), {5.22(d, J = 35.62Hz, 1H)}, 6.80 ~ 7.96(m, 14H) GC-MS (m/z) : 562(2, M <sup>+</sup> ), 480(5), 338(35), 224(100), 206(1), 169(4), 141(10)		
85	H	4-OCH <sub>3</sub>	-CH=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.12(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.69{3.73}(s, 3H), 4.11(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.87(q, J = 7.0Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.52(br. s, 1H), 5.61(d, J = 5.4Hz, 1H), {5.24(d, J = 28.8Hz, 1H)}, 6.51 ~ 7.54(m, 13H), 7.64(s, 1H), 7.78(s, 1H) GC-MS (m/z) : 577(18, M <sup>+</sup> ), 495(7), 421(3), 354(100), 224(44), 167(17), 139(31), 82(10)		
86	H	4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.06(d, J = 6.9Hz, 3H), 3.77(s, 3H), 3.65~3.92(m, 4H), 4.34(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 5.09(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.55(br. s, 1H), 5.64(d, J = 5.7Hz, 1H), {5.22(d, J = 34Hz, 1H)}, 6.73 ~ 7.71(m, 11H), 7.74(s, 1H), 7.87(s, 1H)		
87	CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.13{1.14}(d, J = 6.0Hz, 3H), 2.26{2.31}(s, 3H), 4.11{4.12}(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.88(m, 1H), 5.01{5.02}(d, J = 15.0Hz, 1H), 5.43(br. s, 1H), 6.51 ~ 7.58(m, 13H), 7.65(s, 1H), 7.77(s, 1H) GC-MS (m/z) : 630(3, M <sup>+</sup> ), 629(9), 547(6), 474(1), 405(75), 365(10), 224(100), 186(29), 141(14)		
88	CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.05{1.06}(d, J = 6.9Hz, 3H), 2.34{2.38}(s, 3H), 3.66~3.95(m, 4H), 4.49{4.50}(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.60(m, 1H), 5.07(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.43(br. s, 1H), 6.73 ~ 7.60(m, 11H), 7.74(s, 1H), 7.88(s, 1H) GC-MS (m/z) : 631(1, M <sup>+</sup> ), 549(2), 407(100), 367(1), 359(1), 224(12), 203(9), 188(13), 141(15), 127(10)		
89	H	4-OCH <sub>3</sub>	-N=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.30(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.77{3.81}(s, 3H), 4.36(d, J = 14.0Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.0Hz, 1H), 5.19(q, J = 7.0Hz, 1H), 5.48(br. s, 1H), 5.73(d, J = 6.0Hz, 1H), {5.39(d, J = 30.0Hz, 1H)}, 6.77 ~ 7.60(m, 11H), 7.68(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.95(s, 1H) GC-MS (m/z) : 578(5, M <sup>+</sup> ), 496(6), 354(31), 285(3), 224(100), 187(2), 177(2), 167(8), 139(14)		
90	CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-N=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.29(d, J = 6.9Hz, 3H), 2.34{2.39}(s, 3H), 4.38{4.38}(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.00{5.02}(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.11(m, 1H), 5.43{5.45}(s, 1H), 6.78 ~ 7.62(m, 11H), 7.68(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.94(s, 1H) GC-MS (m/z) : 631(1, M <sup>+</sup> ), 549(6), 407(6), 392(5), 366(2), 224(100), 203(2)		
91	CF <sub>3</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>	-CH=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200MHz) : δ 1.12{1.17}(d, J = 7.0Hz, 3H), 4.17{4.19}(d, J = 14.0Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 5.08(d, J = 14.0Hz, 1H), 5.52(br. s, 1H), 6.59 ~ 7.73(m, 13H), 7.83(s, 1H) GC-MS (m/z) : 460(34, M <sup>+</sup> -224), 224(100), 158(21), 141(21), 127(16)		

【표 5b】

설시례	R	X	A=B	Data ('H-NMR, MS)	mp(°C)
92	CF <sub>3</sub>	3,5-Cl <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.06(1.07(d, J = 6.9Hz, 3H))(d, J = 7.2Hz, 3H), 3.71~4.01(m, 4H), 4.49(4.51)(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.63(m, 1H), 5.08(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.47(br. s, 1H), 6.73 ~ 7.62(m, 10H), 7.75(s, 1H), 7.86(s, 1H) GC-MS (m/z) : 487(7, M <sup>+</sup> -199), 463(60), 461(100), 224(31), 204(11), 197(5), 194(10), 188(21), 141(56), 127(24)	
93	CF <sub>3</sub>	3-Cl	-CH=CH-	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.20(1.21)(d, J = 9.0Hz, 3H), 4.19(4.21)(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.97(m, 1H), 5.25{5.10}(d, J = 15.0Hz, 1H), 5.40(br. s, 1H), 6.61 ~ 7.73(m, 14H), 7.84(s, 1H) GC-MS (m/z) : 650(3, M <sup>+</sup> ), 568(3), 425(36), 411(3), 224(100), 186(8), 158(14), 141(26)	
94	CF <sub>3</sub>	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.06(1.05)(d, J = 6.9Hz, 3H), 3.69 ~ 3.96(m, 4H), 4.50{4.49}(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.62(m, 1H), 5.80(d, J = 14.7Hz, 1H), 5.43(br. s, 1H), 5.97{6.00}(s, 2H), 6.73 ~ 7.61(m, 10H), 7.74(s, 1H), 7.86(s, 1H) GC-MS (m/z) : 661(2, M <sup>+</sup> ), 437(100), 397(8), 224(20), 219(29), 188(11)	
95	H	H	-N=CH-	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.30(d, J = 6.9Hz, 3H), 4.36(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.08(q, J = 7.2Hz, 1H), 5.48(br. s, 1H), 5.77(d, J = 5.7Hz, 1H), {5.41(d, J = 28.8Hz, 1H)}, 6.78 ~ 7.56(m, 12H), 7.68(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.95(s, 1H) GC-MS (m/z) : 548(1, M <sup>+</sup> ), 466(5), 324(20), 310(8), 224(100), 141(11), 127(13)	
96	H	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-N=CH-	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.18 ~ 1.31(m, 6H), 2.61(q, J = 7.5Hz, 2H), 4.36(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.08(q, J = 7.0Hz, 1H), 5.46(br. s, 1H), 5.75(d, J = 5.7Hz, 1H), {5.41(d, J = 30.0Hz, 1H)}, 6.78 ~ 7.60(m, 11H), 7.68(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.95(s, 1H) GC-MS (m/z) : 576(3, M <sup>+</sup> ), 494(3), 421(0.4), 352(28), 338(8), 224(100), 141(6), 127(11)	164~168
97	H	4-Cl	-N=CH-	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.30(d, J = 6.9Hz, 3H), 4.36(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.08(m, 1H), 5.44(br. s, 1H), 5.72(d, J = 5.4Hz, 1H), {5.42(d, J = 27.0Hz, 1H)}, 6.77 ~ 7.60(m, 11H), 7.69(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.95(s, 1H) GC-MS (m/z) : 582(1, M <sup>+</sup> ), 500(3), 358(13), 344(5), 224(100), 141(13), 127(14)	
98	H	3-Cl	-N=CH-	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.27(d, J = 10.9Hz, 3H), 4.38{4.37}(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.01(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.09(m, 1H), 5.44(br. s, 1H), 5.70(d, J = 5.4Hz, 1H), {5.33(d, J = 28.1Hz, 1H)}, 6.78 ~ 7.79(m, 13H), 7.95(s, 1H) GC-MS (m/z) : 582(0.3, M <sup>+</sup> ), 500(2), 392(2), 358(9), 344(4), 224(100), 206(2), 187(3), 141(17), 127(19)	
99	H	H	-CH=CH-	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.20(d, J = 7.0Hz, 3H), 4.19(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.95(q, J = 7.0Hz, 1H), 5.08(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.60(br. s, 1H), 5.72(d, J = 5.7Hz, 1H), {5.33(d, J = 28.9Hz, 1H)}, 6.61 ~ 7.63(m, 13H), 7.73(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.87(s, 1H) GC-MS (m/z) : 547(8, M <sup>+</sup> ), 465(5), 324(46), 323(100), 288(7), 224(59), 186(47)	
100	CF <sub>3</sub>	3,4-OCH <sub>2</sub> O-	-N=CH-	'H-NMR: 1.21(3H, d, J=7Hz), 4.33~4.40(1H, m), 4.96~5.11(2H, m), 5.42(1H, s), 5.44(1H, s, isomer), 5.97, 6.00(2H, s, isomer), 6.76~6.86(5H, m), 7.13~7.31(2H, m), 7.50~7.68(4H, m), 7.77~7.80(1H, m), 7.94(1H, s), 7.95(1H, s, isomer) MS: 660(M <sup>+</sup> , 1), 224(100), 42(55)	

231&gt; 【표 5c】

실시 예	R	X	A=B	Data ('H-NMR, MS)	mp(°C)
101	CF <sub>3</sub>	4-Cl	-N=CH-	'H-NMR: 1.29(3H, d, J=6.9Hz), 1.30(3H, d, J=6.51, isomer), 4.33-4.40(1H, m), 4.97-5.14(2H, m), 5.39, 5.41(1H, s, isomer), 6.76-6.86(2H, m), 7.12-7.21(1H, m), 7.24-7.44(5H, m), 7.51-7.78(5H, m), 7.93, 7.94(1H, s, isomer); MS: 224(M <sup>+</sup> -426, 100), 42(57)	
102	H	3,4-Cl <sub>2</sub>	-N=CH-	'H-NMR: 1.29(3H, d, J=6.9Hz), 4.32-4.39(1H, m), 4.97-5.10(2H, m), 5.47(1H, s), 5.72-5.75(1H, d), 6.75-6.85(2H, m), 7.07-7.18(2H, d), 7.25-7.29(3H, m), 7.49-7.59(4H, m), 7.67(1H, s), 7.76(1H, s), 7.94(1H, s); MS: 562(M <sup>+</sup> -55, 1), 338(26), 223(100), 42(33)	
103	H	3-CH <sub>3</sub>	-CH=CH-	'H-NMR: 1.19(3H, d, J=6.5Hz), 2.29(3H, s), 4.05-4.21(1H, m), 4.92-5.23(2H, m), 5.61-5.70(2H, m), 6.58-8.81(4H, m), 7.05-7.49(6H, m), 7.53-7.59(1H, m), 7.61-7.63(2H, m), 7.71(1H, s), 7.84(1H, s); MS: 561(M <sup>+</sup> -20, 20), 338(79), 337(88), 224(100), 186(57), 141(53), 127(63), 123(93), 82(51)	
104	CF <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	-CH=CH-	'H-NMR: 1.19(3H, d, J=7.3Hz), 3.79, 3.83(3H, s, isomer), 4.06-4.23(2H, m), 4.93-5.11(2H, m), 5.6(1H, br), 6.58-6.63(1H, m), 6.74-6.97(5H, m), 7.06-7.11(1H, m), 7.23-7.33(3H, m), 7.45-7.59(1H, m), 7.62-7.72(3H, m), 7.84(1H, s); MS: 645(M <sup>+</sup> +19, 35), 224(100), 157(57), 141(57), 127(87), 82(68), 55(48)	
105	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.06(d, J = 6.9Hz, 3H), 3.69 ~ 3.93(m, 4H), 4.37(4.5)(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.53(m, 1H), 5.07(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.60(br. s, 1H), 5.67(d, J = 6.0Hz, 1H), {5.22(d, J = 29.1Hz, 1H)}, 6.72-7.58(m, 12H), 7.73(s, 1H), 7.87(s, 1H); MS (m/z) : 549(2, M <sup>+</sup> ), 467(2), 325(100), 293(1), 224(5), 188(13)	
106	H	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH=CH-	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.17-1.26(m, 6H), 2.60(q, J = 7.5Hz, 2H), 4.19(d, J = 14.1Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 5.09(d, J = 14.1Hz, 1H), 5.60(br. s, 1H), 5.71(d, J = 5.7Hz, 1H), {5.35(d, J = 27.0Hz, 1H)}, 6.59-7.63(m, 13H), 7.72(s, 1H), 7.86(s, 1H); MS (m/z) : 575(13, M <sup>+</sup> ), 493(6), 352(88), 351(100), 316(3), 224(35), 185(20)	
107	H	4-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.16(d, J = 6.9Hz, 3H), 1.20(t, J = 7.5Hz, 3H), 2.60(q, J = 7.5Hz, 2H), 3.67-3.93(m, 4H), 4.50(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 5.08(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.60(br. s, 1H), 5.66(d, J = 5.7Hz, 1H), {5.26(d, J = 27.0Hz, 1H)}, 6.72-7.56(m, 11H), 7.74(s, 1H), 7.87(s, 1H); MS (m/z) : 577(2, M <sup>+</sup> ), 495(1), 353(100), 317(2), 268(3), 224(8), 188(20), 169(16), 141(19)	
108	H	4-Cl	-CH=CH-	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.20(d, J = 7.0Hz, 3H), 4.19(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.97(m, 1H), 5.09(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.59(br. s, 1H), 5.68(d, J = 5.5Hz, 1H), {5.26(d, J = 28.5Hz, 1H)}, 6.61 ~ 7.66(m, 13H), 7.73(s, 1H), 7.86(s, 1H); MS (m/z) : 581(8, M <sup>+</sup> ), 499(6), 358(100), 274(2), 224(89), 186(28), 142(12)	
109	H	4-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.07(d, J = 7.2Hz, 3H), 3.68 ~ 3.96(m, 4H), 4.51(d, J = 14.1Hz, 1H), 4.64(m, 1H), 5.09(d, J = 14.1Hz, 1H), 5.50(br. s, 1H), 5.62(d, J = 5.0Hz, 1H), {5.159(d, J = 28.8Hz, 1H)}, 6.73-7.59(m, 11H), 7.75(s, 1H), 7.87(s, 1H); MS (m/z) : 584(1, M <sup>+</sup> ), 501(2), 393(8), 353(100), 224(15), 188(18), 179(10)	
110	H	3-Cl	-CH=CH-	'H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.21(d, J = 6.9Hz, 3H), 4.20(4.19)(d, J = 14.2Hz, 1H), 4.97(m, 1H), 5.10(d, J = 14.2Hz, 1H), 5.57(br. s, 1H), 5.65(d, J = 5.4Hz, 1H), {5.24(d, J = 28.2Hz, 1H)}, 6.61-7.67(m, 13H), 7.73(s, 1H), 7.86(s, 1H); MS (m/z) : 582(8, M <sup>+</sup> ), 499(6), 392(15), 358(80), 273(4), 224(100), 186(26), 157(17)	154-161

## 【표 5d】

설사예	R	X	A=B	Data ( <sup>1</sup> H-NMR, MS)	mp(°C)
111	H	3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.07(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.69 ~ 3.96(m, 4H), 4.52(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 5.09(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.48(br. s, 1H), 5.60(d, J = 5.0Hz, 1H), {5.41(d, J = 28.6Hz, 1H)}, 6.73-7.59(m, 11H), 7.75(s, 1H), 7.88(s, 1H) MS (m/z) : 583(1, M <sup>+</sup> ), 393(15), 359(100), 224(15), 188(27), 180(8)	
112	H	3-F	-CH=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.21(d, J = 7.2Hz, 3H), 4.20{4.19}(d, J = 14.1Hz, 1H), 4.96(m, 1H), 5.10(d, J = 14.1Hz, 1H), 5.58(br. s, 1H), 5.69(d, J = 5.7Hz, 1H), {5.27(d, J = 28.2Hz, 1H)}, 6.62-7.73(m, 13H), 7.73(s, 1H), 7.85(s, 1H); MS (m/z) : 565(12, M <sup>+</sup> ), 483(8), 410(18), 341(100), 258(6), 224(88), 186(25)	
113	H	3-F	-CH=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.07(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.68 ~ 3.95(m, 4H), 4.51(d, J = 14.0Hz, 1H), 4.62(m, 1H), 5.08(d, J = 14.0Hz, 1H), 5.44(br. s, 1H), 5.63(d, J = 5.6Hz, 1H), {5.15(d, J = 28.6Hz, 1H)}, 6.73-7.59(m, 11H), 7.75(s, 1H), 7.88(s, 1H) MS (m/z) : 567(1, M <sup>+</sup> ), 485(1), 343(100), 224(7), 188(15)	
114	CF <sub>3</sub>	H	-N=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.24(d, J = 7.2Hz, 3H), 4.38(m, 1H), 4.98-5.11(m, 2H), 5.46(br. s, 1H), 6.81-7.77(m, 15H) MS (m/z) : 617(2, M <sup>+</sup> ), 534(10), 392(11), 378(3), 303(2), 224(89), 169(2), 141(20)	
115	CF <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	-N=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.27(d, J = 6.9Hz, 3H), 2.35{2.40}(s, 3H), 4.36(m, 1H), 5.05 ~ 5.12(m, 2H), 5.44(br. s, 1H), 6.81-7.98(m, 14H); MS (m/z) : 630(0.2, M <sup>+</sup> ), 548(1), 406(8), 366(1), 294(8), 224(100), 141(11), 127(10)	
116	CF <sub>3</sub>	3-Cl	-N=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.29(d, J = 6.9Hz, 3H), 4.38{4.36}(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.97-5.11(m, 2H), 5.42{5.40}(br. s, 1H), 6.81-7.94(m, 14H); MS (m/z) : 569(2, M <sup>+</sup> -82), 426(7), 412(1), 378(1), 296(1), 224(100), 155(3), 141(7)	
117	CF <sub>3</sub>	H	-CH=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.19{1.21}(d, J = 6.9Hz, 3H), 4.20{4.18}(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.96(m, 1H), 5.08{5.10}(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.56(br. s, 1H), 6.58-7.70(m, 14H), 7.74(s, 1H), 7.85(s, 1H); MS (m/z) : 615(6, M <sup>+</sup> ), 533(5), 408(2), 391(41), 371(2), 351(6), 224(100), 186(45), 158(21), 141(21)	
118	CF <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.05{0.99}(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.67-3.96(m, 4H), 4.50{4.45}(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.61(m, 1H), 5.09(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.40(br. s, 1H), 6.73-7.71(m, 12H), 7.75(s, 1H), 7.87(s, 1H); MS (m/z) : 617(1, M <sup>+</sup> ), 536(2), 423(1), 393(100), 373(2), 360(3), 224(18), 188(7), 141(10)	
119	CF <sub>3</sub>	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)-	-CH=CH-	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.20{1.10}(d, J = 7.0Hz, 3H), 4.61(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 5.08(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.54(br. s, 1H), 5.975{6.012}(s, 2H), 6.59-7.84(m, 14H) MS (m/z) : 659(3, M <sup>+</sup> ), 577(4), 452(3), 435(38), 396(5), 249(3), 224(100), 186(15), 158(7), 141(10)	
120	CF <sub>3</sub>	3-Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz) : δ 1.06{1.07}(d, J = 9.0Hz, 3H), 3.65-4.02(m, 4H), 4.48{4.51}(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.63(m, 1H), 5.80(d, J = 14.4Hz, 1H), 5.43(br. s, 1H), 6.73-7.61(m, 11H), 7.74(s, 1H), 7.85(s, 1H); MS (m/z) : 652(1, M <sup>+</sup> ), 569(2), 447(4), 427(100), 387(2), 224(22), 187(18), 141(13), 127(11)	

- 34> 상기 실시예에서 합성한 본 발명에 따른 아졸계 화합물을 이용하여 시험관내 활성검사를 수행하였다.
- 35> 본 발명의 화학식 1의 트리아졸 유도체의 시험관내 항균 활성을 분광측정에 의한 약물 비처리 대조군 성장과 비교하여 균의 성장이 50%까지 억제 할 수 있는 항균제의 최소 농도로서 계산된 80%억제 농도( $MIC_{80}$ )를 측정하는 것으로 평가하였다.  $IC_{80}$ 은 NCCLS 스인 표준에 기초한 브로스 마이크로-희석법2 (Broth micro-dilution procedure)로 측정하였다.
- 36> 본 발명에 따른 화합물의 진균류에 대한 항진균 효력을 비교하기 위하여, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) ATCC10231, ATCC90028, ATCC24433, 204276, MYA-573, 칸디다 크루세이(*Candida krusei*) ATCC6258, 크립토코쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*) ATCC36556, 아스페길러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*) ATCC16424를 이용하여 항진균 효력시험을 실시하였다. 시험물질 및 양성대조물질은 모두 DMSO에 용해하여 처리하였으며, 혼탁이 생성되지 않는 농도를 최고농도로 하여 최저 0.125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 까지 2-배(fold) 희석하여 각각의 균주를 접종하였다. 양성대조물질인 암포테리신(amphotericine) B, 플루코나졸(fluconazole)의  $MIC_{80}$  값을 통해 시험의 유의성을 확인하였다. 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) 204276, 칸디다 크루세이(*Candida krusei*) ATCC6258, 크립토코쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*) ATCC36556에서 몇몇 시험물질의 최소생육억제농도를 관찰되었다.
- 7> 1) 시험균주 : 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) ATCC10231, ATCC90028, ATCC24433, ATCC 204276, MYA-573, 칸디다 크루세이(*Candida krusei*) ATCC6258, 크립토코쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*) ATCC36556, 아스페길러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*) ATCC16424 등 모두 8개 균주를 사용하였다. 균주는 The American Type Culture

Collection(ATCC)에서 시판하는 것을 분양 받은 것으로 모든 균주는 (주)켐온 전임상연구센터에서 계대 배양한 것을 시험에 사용하였다.

238> 2) 배지 및 배양 : ATCC 자료에 근거하여 사보로드 텍스트로스 아가(Sabouraud dextrose agar), YM 아가, 포테이토 텍스트로스 아가에 접종한 후 30℃, 35℃, 25℃ 등에서 배양하였다.

239> 3) 시험물질 조제법 : 시험물질 적량을 부형제에 용해하되 측정범위의 최고농도(256 µg /ml)의 100배의 농도가 되도록 1~2 ml 제조하였다.

240> 4) 브로쓰(broth)의 제조

241> 멸균된 12X75 mm 1회용 배양관(culture tube)을 미리 준비한 후 RPMI 1640 배양액으로 농도 계열이 최종적으로 0.5~256 g/ml이 되도록 희석하여 제조한다. 이때 부형제로 사용된 DMSO의 농도는 최종적으로 1%(V/V)가 되도록 하였다.

242> 5) 균액의 제조 및 접종

243> 균주를 미리 상기 배지에 접종한 후 35℃에서 2~3일간 충분히 배양한다. 배양된 균주 중 효모류는 단일 콜로니를 취하여 미리 준비한 0.85% 멸균 생리 식염수 5 ml에 충분히 혼탁한 후, 530 nm에서 흡광도가 0.108이 되도록 보정한 후, RPMI 1640 배양액으로 1:50으로 희석하고 희석액을 다시 1:20으로 희석하여 균수가 1.0103~5.0103 CFU/ml이 되도록 하여 접종균액을 준비하였다.

244> 곰팡이류의 경우 0.85% 멸균 생리 식염수로 포자 혼탁액을 얻은 후 530 nm에서 투과도가 80~82%가 되도록 멸균 생리 식염수로 보정한 후 RPMI 1640 배양액으로 1:50으로 희석하여 균수가 0.4102~5104 CFU/ml이 되도록 하여 접종 균액을 준비하였다. 멸균된 96-웰(well) 마이크로

10200055590

출력 일자: 2004/2/23

플레이트를 미리 준비한 후 항진균제 희석 용액 계열을 각각 0.1 ml씩 분주한 후 해당 균의 접종 균액을 0.1 ml씩 분주하였다.

?45> 상기 시험에서 얻은, 각각의 화합물에 대한 최소생육억제농도(MIC<sub>80</sub>) 결과를 하기 표 6에 나타내었다.

?46>

246&gt;10200055590

출력 일자: 2004/2/23

【표 6】

MIC Range ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )					
	칸디다 알비 칸스 ATCC 10231	칸디다 크루 세이 ATCC 6258	씨. 네오포르 만스 ATCC 36556	에이. 푸미가 투스 ATCC 16424	칸디다 알비 칸스 MYA-573
암포테리신 B	0.5~1	1	0.25~1	0.5~1	1~2
플루코나졸	2~4	32~64	16~32	256~>256	>256
1	>64	>64	>64	>64	-
2	>16	>16	>16	>16	-
5	2~4	>16	4	>16	>256
9	>64	>64	>64	>64	-
13	>64	>64	16	>64	-
14	>64	>64	>64	>64	-
15	1	4	0.5	>256	1
16	4	8	2	32	16
17	1	4	2	32	16
18	1	16	4	32	16
19	1	16	2	64	>256
20	0.5	8	2	32	64
21	64	8	2	32	-
22	8	>64	>64	>64	-
23	0.125>	2	0.125>	32	8
24	0.125>	1	0.5	16	16

247> 생체내(*in vivo*) 활성 시험

248> 상기 실시예에서 합성한 본 발명에 따른 아졸계 화합물을 이용하여 생체내 항진균 효과 시험을 수행하였다.

249> 본 발명에서 시험물질 KAF-200207(실시예 40)의 경구 및 정맥내 투여에 의한 항진균 효과를 알아보기 위하여 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)가 접종 된 7 마리의 ICR 계통 마우스에 시험물질을 각각 경구투여의 경우 60, 180 및 540 mg/kg으로, 정맥내 투여의 경우 1.25, 4 및 20 mg/kg으로 투여하고, 동물의 증상, 체중 및 부검소견을 관찰하였다. 대조군으로는 부형제를 투여한 음성대조군과 플루코나졸을 투여하는 양성대조군을 설정하였다.

50> 1) 약물 투여량 설정

51> 경구투여의 경우 세 종류의 시험물질 모두 본 시험물질을 이용한 단회투여 독성시험 예비시험의 결과 동물의 사망이 관찰되지 않고 심한 독성학적인 증상의 변화가 관찰되지 않을 것으로 추정되는 540 mg/kg을 최고용량군으로 하고 공비를 3으로 하여 대조군으로 2개의 용량군을 추가하였다.

52> 정맥내 투여의 경우에는 의뢰자 측에서 제공한 시험자료를 이용하여 양성대조물질인 플루코나졸의 용량과 같게 하여 세 종류의 물질 모두 최고용량군을 20 mg/kg으로 설정하고 공비를 5로 하여 대조군으로 2개의 군을 추가하였다.

53> 대조군으로는 부형제로 사용한 부형제 투여 대조군과 플루코나졸을 투여하는 양성대조군을 설정하였다.

4> 2) 시험군의 구성

102000055590

출력 일자: 2004/2/23

255&gt; 【표 7】

## 경구투여 시험군

군	성별	동물수 (마리)	동물번호	투여액량 (ml/kg)	투여량 (mg/kg)
G1(V.C.)	수컷	7	1~7	10	0
G2(P.C.)	수컷	7	11~17	10	500
G3	수컷	7	21~27	10	60
G4	수컷	7	31~37	10	180
G5	수컷	7	41~47	10	540
G6	수컷	7	51~57	10	60
G7	수컷	7	61~67	10	180
G8	수컷	7	71~77	10	540
G9	수컷	7	81~87	10	60
G10	수컷	7	91~97	10	180
G11	수컷	7	101~107	10	540

V.C : 매체를 경구 투여하는 매체대조군  
P.C : 양성대조물질을 경구 투여하는 대조군

56&gt; 【표 8】

## 정맥내 투여 시험군

군	성별	동물수 (마리)	동물번호	투여액량 (ml/kg)	투여량 (mg/kg)
G1(V.C.)	수컷	7	111~117	10	0
G2(P.C.)	수컷	7	121~127	10	20
G3	수컷	7	121~137	10	1.25
G4	수컷	7	141~147	10	4
G5	수컷	7	151~157	10	20
G6	수컷	7	161~167	10	1.25
G7	수컷	7	171~177	10	4
G8	수컷	7	181~187	10	20
G9	수컷	7	191~197	10	1.25
G10	수컷	7	201~207	10	4
G11	수컷	7	211~217	10	20

V.C : 매체를 정맥내 투여하는 매체대조군  
P.C : 양성대조물질을 정맥내 투여하는 대조군

7&gt; 3) 군분리 및 동물식별

- 258> 동물의 군분리는 다음과 같이 실시하였다. 우선, 순화기간 중 건강하다고 판정된 동물의 체중을 측정한 후 2 g 간격으로 구분하여 각각의 평균체중에 가까운 동물들을 154 마리를 선택하였다. 이렇게 선택된 동물들이 각 군에 7 마리씩 균등하게 분배되도록 순위화한 체중을 이용하여 무작위 법으로 분배하였다.
- 259> 동물의 개체식별은 무수 에탄올에 용해된 포화 피크릭산을 이용한 피모 색소표식법 및 사육상자에 부착된 개체 식별카드 표시법으로 실시하였다.
- 260> 4) 진균 접종 방법
- 261> 진균주는 씨. 알비칸스 ATCC 36082 (플루코나졸 감수성 균주)을 배양하여,  $2.5 \times 10^7$  CFU/ml의 농도로 조제한 후 각 마우스의 미정맥을 통해 0.2 mL/헤드(head)로 투여하여 최종 투여는  $5 \times 10^6$  CFU /헤드로 하였다.
- 262> 5) 시험물질의 투여
- 263> (1) 투여액의 조제법
- 264> 최고용량군의 투여할 시험물질은 시험물질을 측량한 후 매체에 혼탁하여 투여할 시험물질을 조제하였다. 낮은 용량군의 경우에는 최고용량군의 투여할 시험물질을 동일한 매체를 이용하여 단계별 희석하는 방법으로 조제하였다. 양성 대조물질 또한 동일한 매체에 희석하여 조제하였다. 매체는 주사용 생리식염액에 들어있는 10% DMSO를 사용하였다.
- 265> (2) 투여경로 및 투여방법

- 266> 투여경로는 경구투여 및 정맥내 투여를 선택하였다. 경구투여의 경우 금속제 경구 투여 용존대와 주사기를 이용하여 위 내로 강제 경구투여를 실시하였다. 정맥내 투여의 경우에는 동물을 마우스용 고정기에 고정한 후에 꼬리의 투여할 부위를 소독용알코올로 소독을 실시한 후에 좌 또는 우측의 미정맥내로 투여하였다.
- 267> 본 발명에서는 KAF-200207 (실시예 40)의 경구 및 정맥내 투여에 의한 항진균 효과를 알아보기 위하여 칸디다 알비칸스가 접종된 7 마리의 ICR 계통 마우스에 시험물질을 각각 경구투여의 경우 60, 180 및 540 mg/kg으로, 정맥내 투여의 경우 1.25, 4 및 20 mg/kg으로 투여하고 생체내 항진균 활성을 조사하였다.
- 268> 생체내 활성시험결과 플루코나졸 감수성 균주의 인공감염에 의한 마우스를 이용한 항진균 효과 시험에서 항진균 효과가 KAF-200207이 경구투여 및 정맥내 투여군에서 각각 관찰되었으며, 그 결과를 각각 도 1 및 도 2에 나타내었다.
- 69> 급성 간독성 시험
- 70> 상기 실시예 40에서 합성한 본 발명에 따른 아졸계 화합물(KAF-200207) 및 대조군으로서의 케토코나졸(Ketonazol)에 대한 급성 간독성 시험을, 시토크롬(CYP450)(인간 간 마이크로솜)에 대한 다양한 효소활성 검사를 다음과 같이 수행함으로써 실시하였다.
- 71> 실험에 사용할 단백질로 인간 간 마이크로솜 0.5mg/ml을 NADPH 2mM, 50mM 포스페이트 완충액(pH 7.4)에 KAF-200207을 0.1, 1, 10, 50 μM 농도를 처리하고, 37°C에서 20분간 배양하였다. 반응액200 μl를 아세토니트릴100 μl에 부가하여 반응을 종결시킨 다음 LC-MS (LC 컬럼: Luna2 C8, 2x100mm, 유속: 0.2ml/분, 용리액: 0.1% 개미산을 포함한 5%메탄올 수용액, MS

system; Quattro LC(micromass)로 분석하였다. 본 발명에서 CYP 450 폐밀리 중에서 검정 대상인 페나세틴(Penacetin)  $\alpha$ -데에틸라제(1A2), 쿠마린(Coumarin) 7-히드록실라제(2A6), 파클리탁셀(Paclitaxel) 6 $\alpha$ -히드록실라제(2C8), 디클로페낙(Diclofenac) 4'-히드록실라제(2C9), 메페니토인(Mephenytoin) 4-히드록실라제(2C19), 부푸라를(Bufuralol) 1'-히드록실라제(2D6), 미다졸람(Midazolam) 1'-히드록실라제(3A4)의 각각의 효소반응에 의한 생체 대사체인 아세토아미노펜(1A2), 7-히드록시쿠마린(2A6), 6-히드록시파클리탁셀(2C8), 4-히드록시디클로페낙(2C9), 히드록시-S-메페니토인(2C19), 1-히드록시부푸라를(2D6), 1-히드록시미다졸람(3A4)을 분석하였다.

!72> 상기 결과를 하기 표 9에 나타내었다.

!73> 【표 9】

	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	
	KAF-200207	케토코나졸(대조군)
페나세틴(Penacetin) $\alpha$ -데에틸라제(1A2)	62.6	39.2
쿠마린(Coumarin) 7-히드록실라제	>200.0	33.5
파클리탁셀(Paclitaxel) 6 $\alpha$ -히드록실라제	50.6	14.9
디클로페낙(Diclofenac) 4'-히드록실라제	48.0	11.3
메페니토인(Mephenytoin) 4-히드록실라제	39.2	1.4
부푸라를(Bufuralol) 1'-히드록실라제	69.2	47.5
미다졸람(Midazolam) 1'-히드록실라제	>200.0	0.05

274> 상기 결과로부터, 본 발명에 따른 화합물은 인간의 CytP450의 3A4 효소에 대한 안전성이 우수함을 알 수 있다.

275> 급성 경구 독성 시험

276> 상기 실시예에서 합성한 본 발명에 따른 아졸계 화합물에 대해 급성 경구독성 시험을, 설치류를 이용한 단회 투여 급성경구독성시험에 관한 식품의약품안전청 고시 제1999-61호(1999년 12월 22일) 의약품 등의 독성시험기준에 준하여 실시하였다.

277> 독성 실험은 시험물질로서 실시예 40의 화합물인 KAF-200207을 DMSO에 용해시킨 용액을 이용하여 암수 각각 2 마리의 ICR 계통 마우스에 시험물질을 62, 125, 250, 500, 1,000 및 2,000 mg/kg의 용량, 10 ml/kg의 액량으로 1일 1회 경구 투여하고 2 주간의 사망률, 일반증상, 체중측정 및 부검소견을 관찰하였다. 시험결과는, 사망동물은 2,000 mg/kg 투여군에서 투여 후 8일과 9일째에 암수 모두 사망하였으며, 일반증상은 2,000 mg/kg 투여군 수컷은 투여 후 1일째부터 8 일까지 자발운동감소, 피모거침, 쇠약, 생기저하 및 빈사가 관찰되었고, 암컷의 경우에도 2,000 mg/kg 투여군에서 투여 후 6일째부터 9 일까지 생기저하, 쇠약, 빈사가 관찰되었다. 체중의 변화는 1,000 mg/kg 이상의 투여군에서 투여후 7일째까지 체중의 증가 억제가 관찰되었다. 부검소견은 생존동물의 경우는 시험물질의 투여와 관련된 이상 소견은 관찰되지 않았고, 사망동물에서는 위점막의 출혈, 폐장의 짙은 자적색 및 암적색, 십이지장의 가스저류와 황갈색의 발적, 간의 암적색조의 소견이 관찰되었다.

278> 이상의 결과로 보아 KAF-200207의 마우스에 대한 단회 경구 투여 독성시험에서는 2,000 mg/kg 투여군 암수 모두에서 자발운동감소, 피모거침, 쇠약 및 빈사의 일반증상이 지연되어 관찰되었고 부검소견에서 위장관의 출혈과 폐장의 자적색조 등의 이상이 관찰되었다. 사망동물은 암수 모두 2,000 mg/kg 투여군에서 모두 관찰되어 반수치사량(LD<sub>50</sub>)은 암수 모두 1750 mg/kg으로 산출되었고 치사량은 1,000 ~2,000 mg/kg 이라고 판단되었다.

#### 【발명의 효과】

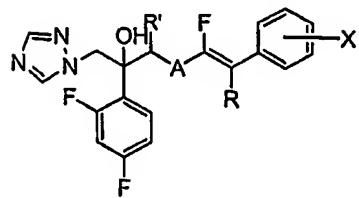
279> 본 발명에 따른 신규 아졸계 화합물은 항진균 활성이 광범위할 뿐만 아니라 독성이 경감되어, 인체에 독성을 나타내지 않는 차세대 항진균제로서, 플루코나졸 내성균주 및 아스페질러스에 대해 특효를 나타낼 수 있다.

## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

하기 일반식 I로 나타내어지는, 불소화 비닐 에테르 치환기를 갖는 아졸계 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 이성체 또는 에스테르 화합물:

화학식 1



상기 식에서,

A는 산소(-O-), 또는 4-(1,2,4-트리아졸-3-일)페닐에테르, 4-(1,2,4-트리아졸-5-온-4-일)페닐에테르, 4-(이미다졸-2-온-3일)페닐에테르, 또는 4-(이미다졸리딘-2-온-3일)페닐에테르를 나타내며,

R은 수소 또는 트리플루오르메틸(CF<sub>3</sub>)를 나타내고,

R'는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬을 나타내며,

X는 수소, 할로겐, C<sub>1-4</sub> 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 3,4 디옥시알킬렌고리를 나타낸다.

## 【청구항 2】

제 1 항에 있어서, A가 산소 또는 4-(1,2,4-트리아졸-3-일)페닐에테르 임을 특징으로 하는 화합물.

102-0055590

출력 일자: 2004/2/23

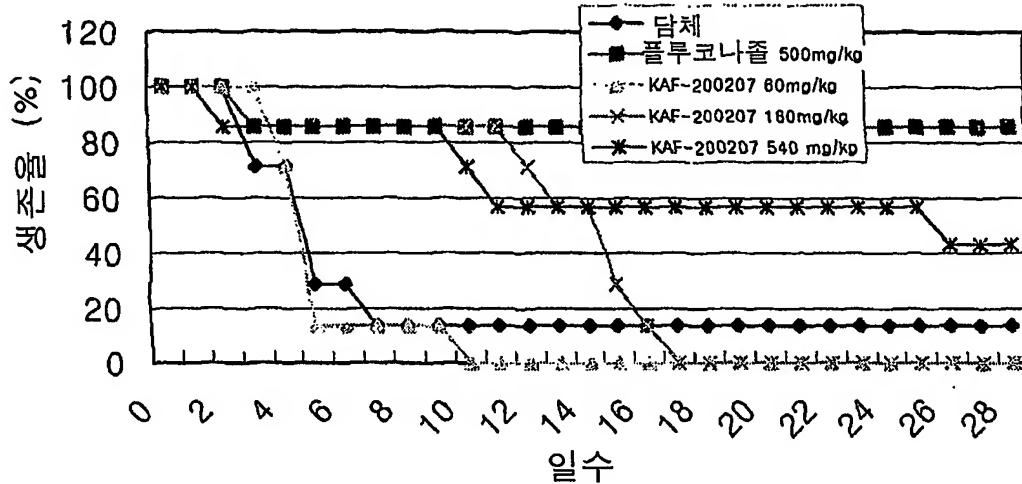
【청구항 3】

제 1 항 또는 제 2 항에 따른 아졸계 화합물 유효량 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 항진균제 조성물.

## 【도면】

【도 1】

KAF-200207, 생존률, 경구



【도 2】

생존율, KAF-200207, I.V.

